

Aus dem
Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Blümel)
Arbeit angefertigt unter Leitung von
Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt

vorgelegt über
Prof. Dr. med. vet. J. von Sandersleben
Institut für Tierpathologie
Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und
Pathologische Anatomie der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

MIKROMORPHOLOGISCHE VERGLEICHsstUDIEN ZUR HEPATO-
GASTRO-INTESTINALEN ZYTOSTATIKUM- PERFUSION MIT
ISOLIERTEM EXTRAKORPORALEM KREISLAUF VERSUS
HEPATO-GASTRO-INTESTINALER ZYTOSTATIKUM - INFUSION
MIT SELEKTIVER ARTERIELLER KATHETERPLAZIERUNG AM
SCHWEIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Peter Wyrwoll
aus
Dorsten

München 1987



Aus dem
Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Blümel)
Arbeit angefertigt unter Leitung von
Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt

vorgelegt über
Prof. Dr. med. vet. J. von Sandersleben
Institut für Tierpathologie
Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und
Pathologische Anatomie der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

MIKROMORPHOLOGISCHE VERGLEICHsstUDIEN ZUR HEPATO-
GASTRO-INTESTINALEN ZYTOSTATIKUM- PERFUSION MIT
ISOLIERTEM EXTRAKORPORALEM KREISLAUF VERSUS
HEPATO-GASTRO-INTESTINALER ZYTOSTATIKUM - INFUSION
MIT SELEKTIVER ARTERIELLER KATHETERPLAZIERUNG AM
SCHWEIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Peter Wyrwoll
aus
Dorsten

München 1987

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. J. von Sandersleben

Korreferent: Prof. Dr. H.-G. Liebich

Tag der Promotion: 24. Juli 1987

1. Einführung

2. Aufbau

3. Die Entwicklung der Psychologie

4. Die Psychologie als Wissenschaft

5. Die Psychologie als Anwendungsdisziplin

6. Die Psychologie als Beruf

7. Die Psychologie als Kunst

8. Die Psychologie als Philosophie

9. Die Psychologie als Medizin

10. Die Psychologie als Pädagogik

11. Die Psychologie als Soziologie

12. Die Psychologie als Politikwissenschaft

13. Die Psychologie als Rechtswissenschaft

14. Die Psychologie als Wirtschaftswissenschaft

15. Die Psychologie als Sportwissenschaft

16. Die Psychologie als Gesundheitswissenschaft

17. Die Psychologie als Umweltwissenschaft

18. Die Psychologie als Informationswissenschaft

19. Die Psychologie als Technikwissenschaft

20. Die Psychologie als Kunstwissenschaft

21. Die Psychologie als Wissenschaft der Zukunft

22. Die Psychologie als Wissenschaft der Vergangenheit

23. Die Psychologie als Wissenschaft der Gegenwart

24. Die Psychologie als Wissenschaft der Zukunft

25. Die Psychologie als Wissenschaft der Vergangenheit

26. Die Psychologie als Wissenschaft der Gegenwart

27. Die Psychologie als Wissenschaft der Zukunft

28. Die Psychologie als Wissenschaft der Vergangenheit

29. Die Psychologie als Wissenschaft der Gegenwart

30. Die Psychologie als Wissenschaft der Zukunft

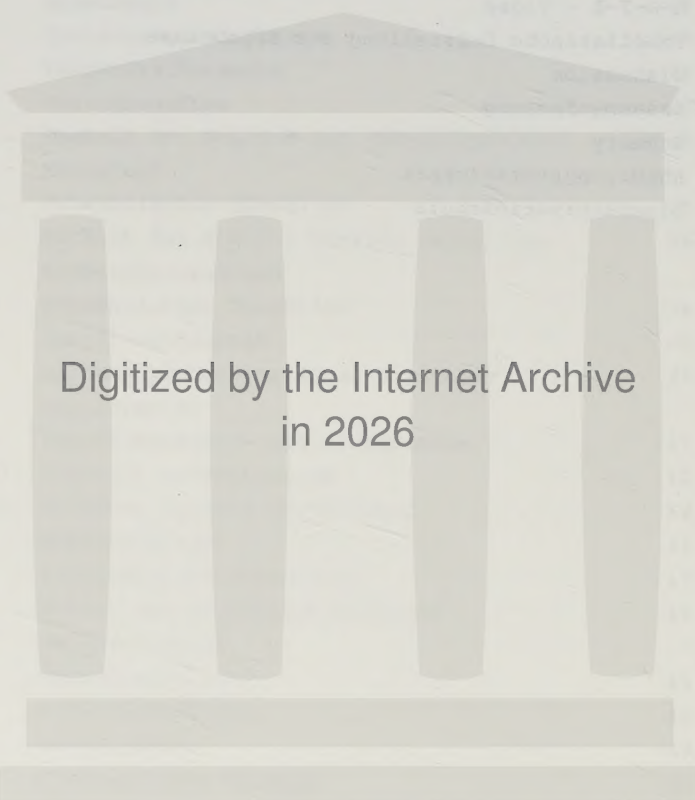
Inhaltsverzeichnis

Seite

I.	Einleitung	1
II.	Schrifttum	3
2.1.	Die Chemotherapie von Neoplasmen	3
2.1.1.	Einleitung	3
2.1.2.	Proliferationskinetische Voraussetzungen zur Chemotherapie	3
2.1.3.	Pyrimidinanaloge	4
2.1.4.	Wirkmechanismus von 5-FUDR und 5-FU	4
2.1.5.	Pharmakokinetik von 5-FUDR und 5-FU	8
2.1.6.	Klinische Erfahrungen der systemischen 5-FUDR und 5-FU Behandlung: Effektivität und Toxizität	9
2.2.	Die regionale Chemotherapie durch Leberinfusion	11
2.2.1.	Einleitung	11
2.2.2.	Methoden der regionalen Chemotherapie der Leber beim Menschen	14
2.2.3.	Die regionale Chemotherapie mittels intraarteriell platzierten Katheters beim Menschen	14
2.2.3.1.	Ansprechbarkeit und Remission	16
2.2.3.2.	Systemische und lokale Komplikationen	20
2.2.3.3.	Überlebenszeit	22
2.3.	Die lokoregionale Chemotherapie der Leber - die Leberfusion	25
2.3.1.	Einleitung	25
2.3.2.	Die isolierte Perfusion der Leber am Schweinemodell	25
2.3.3.	Klinische Erfahrungen der isolierten Leberperfusion bei Metastasen kolorektaler Karzinome beim Menschen	26
III.	Eigene Untersuchungen	28
3.1.	Zielsetzung	28

3.2.	Material und Methodik	30
3.2.1.	Versuchstiere	30
3.2.2.	Präoperative Versorgung	31
3.2.2.1.	H-G-I-P - Tiere	31
3.2.2.2.	H-G-I-I - Tiere	31
3.2.3.	Anästhesie	31
3.2.3.1.	Einleitungsanästhesie	31
3.2.3.2.	Langzeitanästhesie	31
3.2.4.	Versuchsaufbau	33
3.2.4.1.	Technik der H-G-I-P mit extrakorporalem Kreislauf	33
3.2.4.1.1.	Schematischer Überblick	33
3.2.4.2.	Technik der H-G-I-I mittels selektiver Katheterplatzierung	34
3.2.4.2.1.	Schematischer Überblick	34
3.2.4.2.2.	Operationstechnik	35
3.2.4.2.3.	Katheterplatzierung unter digitaler Angiographie	35
3.2.4.2.4.	Infusionstechnik und Blutabnahme	41
3.2.4.2.4.1.	Digitale Bolusinfusion	42
3.2.4.2.4.2.	Infusion mittels Perfusormat	42
3.2.5.	Versuchsablauf	43
3.2.6.	Postoperative Versorgung	47
3.3.	Makro- und mikromorphologische Untersuchungen	49
3.3.1.	Makromorphologie	49
3.3.2.	Mikromorphologie	49
3.3.2.1.	Gewebeproben	49
3.3.2.2.	Histologische Technik	50
IV.	Ergebnisse	51
4.1.	Anzahl der Überlebensquote der Versuchstiere	51
4.1.1.	Versuchsgruppe 1: H-G-I-P - Tiere	52
4.1.2.	Versuchsgruppe 2: H-G-I-I - Tiere	53
4.1.3.	Versuchsgruppe 3: Kontrolltiere ohne Per- bzw. Infusion	54

4.2.	Sektionsbefunde	55
4.2.1.	Versuchsgruppe 1: H-G-I-P - Tiere	55
4.2.2.	Versuchsgruppe 2: H-G-I-I - Tiere	56
4.3.	Histopathologische Befunde	58
4.3.1.	H-G-I-P - Tiere	59
4.3.2.	H-G-I-I - Tiere	88
4.4.	Tabellarische Darstellung der Ergebnisse	102
V.	Diskussion	106
VI.	Zusammenfassung	121
VII.	Summury	123
VIII.	Abkürzungsverzeichnis	125
IX.	Literaturverzeichnis	127



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

Trotz intensiver medizinischer Forschung sind die Erfolge bei der Behandlung maligner Tumoren, besonders bei den in den letzten 30 Jahren stark zunehmenden colorektalen Karzinomen, nicht zufriedenstellend. Der Anteil dieser Tumoren an Neoplasmen stieg bei Männern von 14,2 % auf 23,1 %, bei Frauen von 10,1 % auf 18,1 % (43).

Große Sektionsstatistiken zeigen, daß 33 - 50 % der Colonkarzinome bei Diagnosestellung bereits Mikro- oder Makrometastasen in der Leber haben (53).

Die bisherigen Heilungsversuche durch Maßnahmen der Chirurgie, Radiologie, Chemo-, Thermo- und Immuntherapie führen nur zu mäßigem und selten anhaltendem Erfolg (55). Dem Erfolg der systemischen Chemotherapie im besonderen ist durch die hohe Toxizität der verabreichten Substanzen auf die nicht befallenen Organe Grenzen gesetzt. Ärztliches Bestreben muß es daher sein, das Chemotherapeutikum gezielt in hoher Konzentration auf das tumorbefallene Organ wirken zu lassen, und gleichzeitig systemische Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten.

Auf Grund dieser Gedanken wird die Hypothese aufgestellt, daß bei gleichzeitiger Perfusion des Stromgebietes der A. hepatica und der A. mesenterica cran. sowohl der Primärtumor als auch deren Metastasen erreicht werden können.

In dieser Arbeit werden die Methoden der Hepato-Gastro-Intestinalen-Perfusion mit extrakorporalem Kreislauf - H-G-I-P- und der Hepato-Gastro-Intestinalen-Infusion mittels selektiver Katheterplatzierung - H-G-I-I- am Schweinemodell erprobt.

Bei diesen Methoden besteht die Möglichkeit, in einer

kombinierten Therapie Primär- und Sekundärtumoren zu erfassen sowie darin, die toxischen Nebenwirkungen, die bei einer systemischen Therapie auftreten, weitergehend zu vermeiden. Die Arbeit von Holl et al. (42) hat nämlich gezeigt, daß die Zytostatika 5-Fluoruracil (5-FU) und 5-Fluorodeoxyuridin (5-FUDR) nach einer Leberpassage nur mehr einen Plasmaspiegel von 3 - 4 % aufweisen, also zu 96 - 97 % von der Leber extrahiert. Demzufolge hat die systemische Toxizität des 5-FUDR nur eine geringe Auswirkung.

Zielsetzung dieser Untersuchungen soll sein, die mikromorphologischen Auswirkungen der Hepato-Gastro-Intestinalen-Perfusion mit extrakorporalem Kreislauf (steigende 5-FUDR Konzentrationen) mit den Auswirkungen der Hepato-Gastro-Intestinalen-Infusion mittels selektiver Katheterplatzierung (steigende 5-FUDR Konzentrationen) auf die per- bzw. infundierten Organe klinisch gesund erscheinender Schweine zu vergleichen.

II. Schrifttum

2.1. Die Chemotherapie von Neoplasmen

2.1.1. Einleitung

Ziel der Behandlung eines Krebsleidens ist die vollständige irreversible Schädigung aller Tumorzellen. Bei Solitärtumoren stehen chirurgische Entfernung und Bestrahlung im Vordergrund der Therapie; generalisierte Tumorerkrankungen und nach lokaler Behandlung verbleibende Restzellen des Tumors verlangen eine Chemotherapie. Aufgabe der Chemotherapie ist es, die Vermehrung und das Wachstum der Tumorzellen zu hemmen oder sie abzutöten.

2.1.2. Proliferationskinetische Voraussetzungen zur Chemotherapie.

Nur ein Teil der Zellen in einem wachsenden Gewebe befindet sich in einem der verschiedenen Stadien des Proliferationszyklus und gehört damit zur Wachstumsfraktion. Ein anderer Teil ruht und tritt nicht mehr in den Zellzyklus ein. Diese Phase nennt man G_0 -Phase. Nur unter bestimmten Bedingungen kehren einzelne Zellen aus der G_0 -Phase wieder in den proliferativen Pool zurück. Das vermehrte und der normalen Regulation entzogene Wachstum von Tumorzellen beruht aber nicht darauf, daß der Zellzyklus schneller abläuft, d. h. die Generationszeit verkürzt ist, sondern darauf, daß die Proliferationsfraktion größer ist.

Die meisten in der Tumorthherapie verwendeten Stoffe greifen spezifisch in bestimmte Phasen des Proliferationszyklus der Zellen der Wachstumsfraktion ein, hemmen oder verhindern den Ablauf dieser Phase und



werden deshalb als "phasenspezifisch" bezeichnet. Da sich Zellen der Wachstumsfraktion nicht synchron teilen, liegt zum Zeitpunkt der Behandlung immer nur ein Teil in einer der empfindlichen Phasen vor. Die Substanz trifft deshalb zum Behandlungszeitpunkt nur einen Teil der Zellen in der für ihn günstigen Phase an und kann diese eliminieren.

Die Zellen des Tumors, die sich in der G_0 -Phase = Ruhephase befinden, können daher mit zytotoxischen Substanzen nicht geschädigt werden (27).

2.1.3. Pyrimidinanaloge

Neben den Chemotherapeutika aus der Gruppe der alkylierenden Verbindungen und bestimmter Naturstoffe mit zytotoxischer Wirkung, gibt es die sogenannten Antimetaboliten. In dieser Gruppe werden Abwandlungsprodukte natürlicher Stoffe zusammengefaßt: Folsäure-, Purin- und Pyrimidinanaloge. Diese Analoge wirken aufgrund ihrer Affinität zu Enzymen der Biosynthese von Nukleinsäurebasen. Während der DNA-Synthese besteht ein besonders hoher Bedarf an Nukleotiden, der bei einem Mangel an Vorstufen nicht gedeckt werden kann. Dementsprechend wirken Antimetaboliten vor allem in der in einem schnell wachsenden Tumor im allgemeinen empfindlichsten Phase, der S-Phase (27).

Die heute am häufigsten verwendeten Pyrimidinanaloge sind 5-Fluoruracil (5-FU) und 5-Fluordeoxyuridin (5-FUDR) (27, 34).

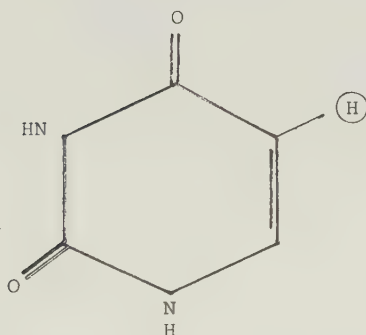
2.1.4. Wirkmechanismus von 5-FUDR und 5-FU

Bei der Zellteilung kommt es zu einer identischen Reduplikation der DNA und damit zu einer Verdoppelung der genetischen Information. Die Nukleinsäuren DNA und

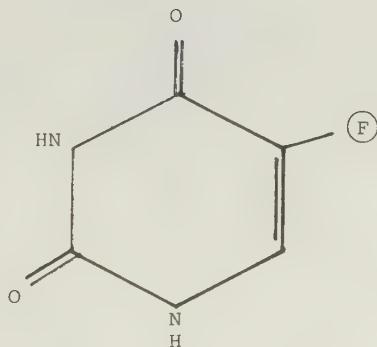
RNA bauen sich aus einer Vielzahl von Nukleotiden auf, die aus Pyrimidin oder Purinbasen, Zucker und Phosphorsäure bestehen. Die DNA enthält die Basen Adenin, Guanin, Thymin und Cytosin, die RNA anstelle von Thymin jedoch Uracil (68).

Die Bildung von Basen im Zellstoffwechsel erfolgt einerseits durch De-Novo-Synthese, es können andererseits auch fertige Basen benutzt werden, welche zunächst zu Nukleotiden umgesetzt und anschließend in Nukleinsäuren eingebaut werden. Auch "Analoge", also künstlich abgeänderte Basen, wie das 5-FU, können in die Nukleinsäurebiosynthese als Bestandteil der Nukleotide aufgenommen werden - allerdings mit unterschiedlichen Umsatzraten (36, 37). 5-FU als ein synthetisches Pyrimidinderivat, stellt ein Analog zum normalen Uracil dar; es unterscheidet sich durch die Einführung eines Fluormoleküls am C-5 Atom vor Uracil.

Abb. 1



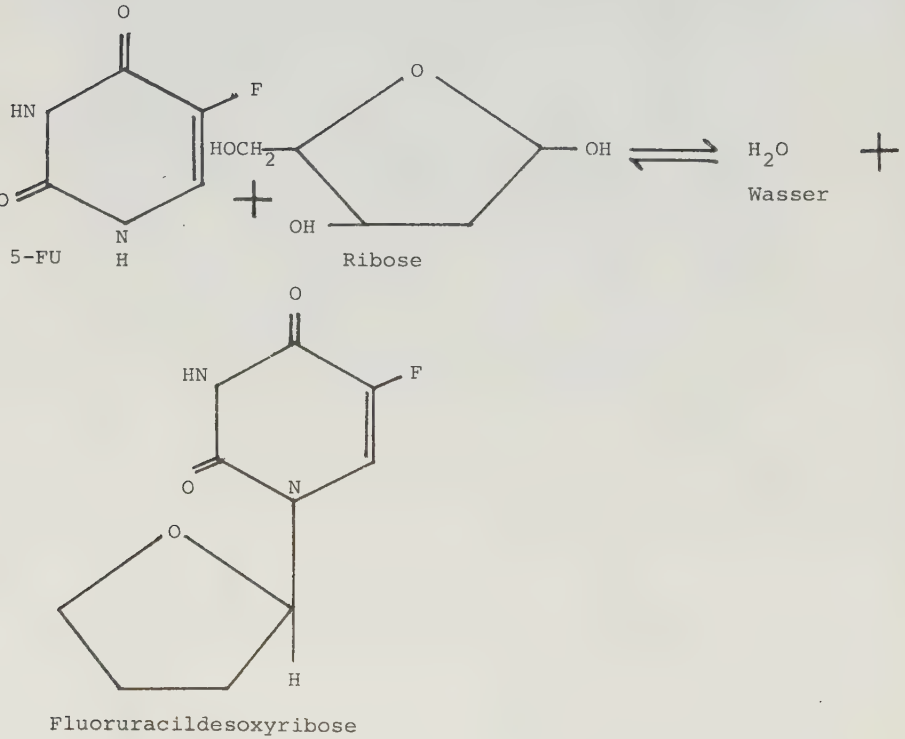
Uracil
(36)



5-Fluoruracil

Im Zellstoffwechsel wird das 5-FU zunächst wie das Uracil verwendet, und in 5-FUDR umgewandelt.

Abb. 2



Die über zahlreiche Zwischenstufen führende Reaktionsfolgen können umgangen werden, indem das Desoxyribosid-analog 5-FUDR direkt angeboten wird, aus dem durch Phosphorylierung dann das 5-Fluordesoxyuridinmonophosphat, also das für die Hemmwirkung entscheidende Produkt entsteht (37).

2.1.5. Pharmakokinetik von 5-FUDR und 5-FU

In einer Studie von Holl et al. (42) wurde die unterschiedliche Pharmakokinetik von 5-FU und 5-FUDR nach intraarterieller Leberinfusion untersucht. Es zeigte sich, daß die Gewebeaffinität für das 5-FUDR bei gleicher molarer Dosierung um ein 15-faches höher als für 5-FU liegt, d. h. um die gleiche hepatozytäre Absorption zu erreichen, müßte vom 5-FU eine 15-fach höhere Dosierung verwendet werden.

Weitgehend einheitliche Angaben finden sich in der Literatur über den Leber-up-take von 5-FUDR nach regionaler Zytostase: Holl et al. (42) geben ihn mit 97 %, Ensminger et al. (25) mit 94 %, Schlag und Hohenberger (69) zwischen 70 - 92 % und Schwartz et al. (73) mit 90 % und mehr an. Demgegenüber gehen die Angaben über den Leber-up-take des 5-FU deutlich auseinander: Holl et al. (42) gehen von 96 %, Schlag und Hohenberger (69) von 22 - 45 % aus. Aufgrund dieser Meßwerte beurteilen Schlag und Hohenberger (69) den "first-pass-effect" des 5-FUDR höher als bei anderen Zytostatika. Der therapeutische Vorteil der hohen Detoxifikationsleistung der Leber bei regionaler Zytostase liegt also in der geringeren systemischen Toxizität (61, 85).

2.1.6. Klinische Erfahrungen des systemischen 5-FUDR und 5-FU: Effektivität und Toxizität

Duschinsky et al. (21) und Heidelberger et al. (40, 41) weisen die Wirksamkeit von fluorierten Pyrimidinen bei transplantablen Tumoren im Tierexperiment nach. Auch Bartkowski et al. (11) können nach kontinuierlicher Infusion mit 5-FUDR über die A. hepatica am Rattenmodell eine signifikante Lebertumorreduktion verzeichnen.

In der Behandlung von Tumorpatienten zeigt sich aber vor allem bei systemischer Applikation, daß die Dosishöhe in Bezug auf Toxizität und Effektivität einen limitierenden Faktor darstellt. Young et al. (86) geben bei systemischer Applikation von 5-FUDR eine Toxizitätsgrenzdosierung von 120 - 345 mg/kg KGW, für 5-FU von 30 - 150 mg/kg KGW an. Bei fast allen 5-FUDR behandelten Patienten treten Anorexie, Diarrhoe und Nausea als Toxizitätssymptome auf, bei 5-FU vor allem Leukopenie, Thrombozytopenie und Stomatitis.

Stagg et al. (74) berichten von einer Studie in der vergleichsweise 5-FUDR intraarteriell und intravenös verabreicht wurde. 30 % der Patienten entwickeln nach intraarterieller Applikation eine "biliary sclerosis", die nach intravenöser Gabe nicht auftritt. Nach intravenöser Verabreichung stehen als einzige Toxizitätssymptome Stomatitis und Diarrhoen im Vordergrund.

Schlag und Hohenberger (69) stellen fest, daß eine systemisch zytostatische Chemotherapie mit 5-FUDR nach wie vor als Standard zu gelten hat. Remissionsraten von 20 - 30 % können erwartet werden. Keine von anderen untersuchten Zytostatika und keine Zytostatikakombination haben bisher bei gleicher Verträglichkeit an großen Fallzahlen unselektierter Patienten eine signi-

fikante Überlegenheit gegenüber der 5-FUDR-Monotherapie erreicht.

Ähnliche Ergebnisse fassen Brückner et al. (16) für 5-FU zusammen: Bei 2000 Patienten finden sich nach systemischer Therapie eine Ansprechrate von 21 % ohne Verlängerung der Überlebenszeit. Kombinierte Therapieschemata ergeben in großen Serien keine signifikanten Vorteile der Polychemotherapie gegenüber der Monotherapie mit 5-FU (16).

2.2. Die regionale Chemotherapie durch Leberinfusion

2.2.1. Einleitung

Das kolorektale Karzinom gehört zu den häufigsten Krebsleiden des Menschen. Das Vorkommen ist regional unterschiedlich. So ist dieses Karzinom in den westlichen Industrienationen häufig (Ausnahme Japan), in Agrarstaaten und Entwicklungsländern jedoch selten zu beobachten. 1982 starben in der BRD 25.233 Menschen am kolorektalen Karzinom.

Es herrscht weitgehend Einigkeit darüber, daß für die Entstehung des kolorektalen Karzinoms Umweltfaktoren eine wichtige Rolle spielen (70).

Lebermetastasen stellen bei kolorektalen Karzinomen oft die einzige Metastasenmanifestation dar (69). Nach Johnson und Rivkin (44) leiden 80 % der Patienten mit kolorektalen Karzinomen an Lebermetastasen. Aber auch die meisten anderen Karzinome des Darmes führen im Verlauf der Erkrankung zu einer Metastasierung in die Leber. Die Häufigkeit hängt von der Topographie des Primärtumors ab. Lebermetastasen des Vena-portae-typs treten in etwa 40 % als einzige Fernmetastasierung auf (63).

Im Hinblick auf Therapiemöglichkeiten fassen Schlag und Hohenberger (69) die Untersuchungen der letzten Jahre dahingehend zusammen, daß solitäre und singuläre Lebermetastasen kolorektaler Karzinome operativ behandelt werden sollten. Bei solitären Lebermetastasen, die nicht chirurgisch versorgt werden, liegt die 5 Jahres Überlebensrate unter 10 %. Dagegen liegt sie nach Leberresektion bei solitären oder singulären Lebermetastasen zwischen 25 % und 30 %. Auch Foster et al. (30) sehen in der chirurgischen Entfernung der Lebermetastasen eine wirksame Maßnahme, die bei adäquater Auswahl der Patien-

ten eine 5 Jahres Überlebenszeit von 20 % bietet. Auch Adson und Harden (2), Fortner et al. (29) und Wilson und Adson (83) sehen in der Tumorresektion eine Möglichkeit zur Verlängerung der Überlebenszeit. Trotz der chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome kommen auf Grund von Alter, Allgemeinzustand, Belastbarkeit (69) oder auf Grund disseminierter Metastasen (11) nur ca. 1/4 der Patienten für eine Resektionsbehandlung in Frage. Die Standardtherapie für diese Patienten stellt die systemische Chemotherapie dar (69). Auch Piroth und Mitarbeiter (63) stellen fest, daß die meisten Lebermetastasen nicht operabel sind; sie sind außerdem bei allen Formen systemischer Zytostatikaaanwendung prognostisch ungünstig einzustufen (63).

In Anbetracht der relativ geringen Wirksamkeit systemischer Chemotherapie und ihrer Nebenwirkungen sind die Bemühungen verständlich, neue Behandlungskonzeptionen bei einer diffusen, aber ausschließlich auf die Leber beschränkten Metastasierung zu entwickeln. Eine zur Zeit aktuelle Behandlungsstrategie bei nicht resezierbaren auf die Leber beschränkten Metastasen kolorektaler Karzinome stellt die lokoregionale Therapie dar. Ziel dieser Behandlung ist es, möglichst direkt das Tumorgewebe in der metastatisch befallenen Leber anzugehen, ohne den Gesamtorganismus hierdurch nachhaltig zu belasten.

Die lokale Therapie der Leber bei kolorektalen Karzinomen scheint insofern sinnvoll, als bei einem Viertel der Patienten auch zum Zeitpunkt des Todes die Leber einziger und ausschließlicher Metastasierungsort geblieben ist (69). Die regionale intraarterielle Chemotherapie wird 1950 von Klopp und Mitarbeitern einge-

führt (51). Gefäßstudien zeigten, daß das normale Leberparenchym hauptsächlich über die Pfortader versorgt wird, hingegen Metastasen und primäre Lebertumoren ihre Blutversorgung (bis zu 90 und 100 %) über die Leberarterien erhalten (1, 15, 39, 73). Nach den Studien von Schwartz (73) entwickeln intrahepatische Neoplasmen neue Gefäßverbindungen zur arteriellen Strombahn, die die primäre Gefäßversorgung der Tumoren darstellen. Daher erhofft man sich von der intraarteriellen Applikation von Zytostatika in das regionale Stromgebiet eines soliden Tumors bzw. von Metastasen eine wirksame Therapie (63). Das Konzept dieses Verfahrens ist einleuchtend, da im Tumorgebiet die Zytostatikakonzentration wesentlich höher als im umliegenden Gewebe gestaltet werden kann, der therapeutische Effekt aber unmittelbar konzentrationsabhängig ist (52). Dies wird durch theoretische und experimentelle sowie einer Vielzahl klinischer Beobachtungen untermauert (5, 54, 57).

Der Erfolg dieses Verfahrens hängt nach den Worten von Piroth und Mitarbeitern unter anderem von der biochemischen Aktivität des Zytostatikums, von der Konzentration im Tumorgewebe und der pharmakokinetischen Aktivität im Tumorgewebe ab (63). Neben der Erwartung des pharmakologischen Vorteils mit höherer, tumorwirksamerer Medikamentendosierung arbeiten zu können, erhofft man sich durch eine lokoregionale Chemotherapie eine Verringerung der systemischen Toxizität (45, 73, 81). Diese beruht auf der Detoxifizierungsleistung der Leber, durch die bei regionaler Zytostase zusätzlich eine verminderte Systemtoxizität resultiert. Dieser "first-pass-Effekt" ist allerdings nur für wenige Zytostatika hoch, so z. B. für 5-FUDR (69). Mit der regionalen Therapie und der Verwendung von Zytostatika mit hohem Leber-up-take ist es

möglich Erbrechen, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Knochenmarksuppression zu vermeiden und trotzdem eine therapeutische Antwort zu erhalten (61).

Zusammenfassend erhofft man sich von der lokoregionalen Chemotherapie

1. eine höhere tolerierbare Dosis
2. größere Tumorantworten
und damit letztendlich
3. Verbesserung der Lebensqualität

2.2.2. Methoden der regionalen Chemotherapie der Leber beim Menschen

Bei der regionalen Chemotherapie der Leber hat neben der intermittierenden arterieller Okklusion und Infusion (13, 22, 58), der intraperitonealen Chemotherapie (35, 67), der isolierten Organperfusion (4, 32, 78) und intraarteriellen Verabfolgung von monoklonalen Antikörpern (65) vor allem die Methode der längerdauernden Leberinfusion über die A. hepatica mittels eines Katheters mit einem entsprechenden Zytostatikum Anwendung gefunden (8, 10, 23, 24, 44, 45, 46, 61).

2.2.3. Die regionale Chemotherapie mittels eines intraarteriell platzierten Katheters beim Menschen

2 Methoden zur Leberinfusion sind vor allem klinisch zur Anwendung gekommen.

1. die perkutan implantierte Katheterplatzierung,
2. die vollständig implantierbaren Katheter- und Pumpensysteme.

Die Methode der perkutan platzierten Katheter ist mit Komplikationen behaftet und kann daher nicht über einen längeren Zeitraum angewendet werden (6, 71). Die auf-

tretenden Komplikationen bestehen in Katheterdisloktionen (17, 18, 81), Katheterthrombosen, Pseudoaneurysmen (17, 18), Thrombosen (45, 81), Bauchschmerzen (81) gastroduodenalen Ulzerationen (11), Blutungen (45, 81) und lokaler und systemischer Sepsis (6, 45).

Durch die Entwicklung neuer Kathetermaterialien und der Technik der operativ implantierten Katheter und Pumpen gewinnt das Verfahren der intraarteriellen Chemotherapie in den letzten Jahren zunehmend Beachtung (69) und kann die Nachteile perkutan platzierter Katheter wesentlich verringern. Die Sicherheit und Funktion der vollständig implantierbaren Pumpen ist durch zahlreiche Arbeiten dokumentiert worden (8, 10, 19, 23, 24, 28, 49, 80) und kann über Monate und Jahre durchgeführt werden (8). Technisch ist somit die intraarterielle Katheterplatzierung mit implantierbarer Pumpe kein Problem, die Probleme liegen in den verwendeten Agentien und ihrer Toxizität (44, 73).

Vorwiegend kommt die Infusaid^R-Pumpe zur Anwendung (8, 16, 33, 44, 45, 46, 61, 73, 81), deren Katheter per laparotomiam operativ in die A. hepatica gelegt (33, 45, 46, 61, 73, 81) bzw. transfemoral in die A. hepatica eingeführt werden (63).

In den meisten Fällen wird mit einer 5-FUUR-Dosierung von 0,3 mg/kg KGW/d (33, 44, 45, 46, 61, 73) und einer Zyklusdauer der Therapie von 2 Wochen gearbeitet, die jeweils von einer 14tägigen Pause, in der Elektrolytlösungen über den Katheter verabreicht werden, unterbrochen wird (33, 44, 61, 73, 81). Abweichend von diesem Therapieschema geben Wells et al. (81) eine Gesamtdosis über mehr als 2 Monate von 375 - 5500 mg an. Piroth und Mitarbeiter (63) therapieren am 1. Tag mit

einer Bolusinjektion von 5 mg/qm Mitomycin C und vom 2. bis zum 6. Tag als Dauerinfusion mit 500 - 1000 mg/qm 5-FUDR. Es wird also vom Therapiezyklus von 14 Tagen abgewichen (63).

Die Funktion des Katheters, die Lage und der ausschließliche Infusionsbereich des Gewebes ist im allgemeinen über Angiographie (44, 61, 63, 73) und/oder Szintigraphie (33, 44, 61, 73) und/oder Fluoreszeininjektion (33, 73) und/oder Sequenzszintigraphie (63) und/oder die digitale Subtraktionsangiographie (63) kontrolliert und verifiziert worden.

2.2.3.1. Ansprechbarkeit und Remission

In der Literatur werden bei gleicher Methode der intraarteriellen Leberinfusionstherapie unterschiedliche Tumorantwortraten beschrieben. Diese Variationen sind auf

1. die unterschiedliche Selektion der Patienten
2. die nicht einheitliche Definition der Ansprechbarkeit (fallende CEA-Werte (CEA = carcinoembryogenes Antigen), computertomographisch gemessene Tumorreduktion und Überlebenszeit)

zurückzuführen.

Daher ist es schwierig die Antwortraten zu interpretieren. Die objektivste Antwort liegt wohl in einer Verlängerung eines lebenswerten Lebens (44).

Folgende Tumorantwortparameter werden herangezogen:

1. Reduzierung der CEA-Werte
(8, 44, 46, 60, 61, 63, 73)
2. Messung der Regression des Tumors über das CT
(CT = Computertomogramm)
(44, 46, 61, 63, 73)
3. Ultrasonogramm (73)

4. Radionukleid liver scan

(46, 60, 61, 73)

5. Reduzierung des Lebertumors bestimmt über die
Palpation (46)

Kemeny et al. (46) definieren als "partial response" (= PR) eine 50 % Abnahme aus der Summe der Messungen folgender Parameter über 4 Wochen:

CT, CEA-Spiegel, Laborwerte und Leberpalpation

Eine komplette Remission sieht er bei vollständiger Normalisierung der oben genannten Kriterien. Eine Teilantwort (= partial response) erhalten Kemeny et al. (46) bei 52 % vorher unbehandelter und 17 % vorher behandelter Patienten.

Piroth et al. (63) legen als objektive Remission des Lebertumors eine durch Computertomographie festgestellte Änderung der Metastasengröße und -dichte, Verkalkung und Organverkleinerung fest und definieren die subjektive Remission an Hand von Schmerzfreiheit bei Verzicht auf Analgetika. Mit dieser Definition weisen die Autoren eine objektive Remissionsrate von 67 % und eine subjektive Remissionsrate von 75 % nach.

Oliver und Shorb (61) bestätigen eine Verkleinerung des Tumorgewebes sowohl im "Liver scan" als auch im CT.

Schwartz et al. (73) berichten von 15 % Patienten die eine Reduktion des Tumorgewebes von > 50 % aufweisen, festgestellt über CT, "Radionukleid scan" oder Ultraschogramm. Demgegenüber stehen Aussagen von Niederhuber et al. (60), die bei 76 % der Patienten eine durch "Radionukleid scan" definierte Tumorreduktion > 50 % erreichen.

Bei Beurteilung der Reaktion der Lebertumoren auf die Therapie anhand der CEA-Werte stellen Schwartz et al.

(73) bei 26 % der Patienten eine Verringerung der CEA-Werte um 17 % (Mittelwert) fest und bezeichnen diese als "non responders"; bei 74 % der Patienten verringert sich der Wert im Mittel um 76 % (55 - 98 %).

Bei 3 Patienten, die eine deutliche Reduktion des Tumors von > 50 % zeigen, war nur bei einem auch eine deutliche Korrelation zu den CEA-Werten gegeben (73). Balch et al. (8) geben eine CEA Reduktion von mindestens 30 % als Zeichen einer Tumorantwort an und kommen daher auf eine Antwortrate von mindestens 88 %.

Niederhuber et al. (60) zeigen bei 91 % der Patienten einen CEA-Wert Rückgang um mehr als 50 %. Piroth et al. (63) berichten von einer CEA-Reduktion in 83 % der Fälle, wobei im Mittel die Werte um 39 % niedriger im Vergleich zum Ausgangswert liegen. (Einen Überblick über die Tumorantwort bietet die Tabelle Nr. 1)

Die tatsächliche Beurteilung der Wirksamkeit dieser Therapiemethode über die Antwortrate stößt, neben der schwierigen Beurteilung aufgrund unterschiedlicher Beurteilungskriterien, weiterhin auf die Schwierigkeit, daß die Dauer der Remission in der Literatur nicht einheitlich definiert wird (73).

So wird von einer mittleren Antwortdauer von durchschnittlich 6 Monaten (4 - 12 Monate) (80), 12 Monaten bei Patienten ohne extrahepatische Krankheiten, 6 Monaten bei Patienten mit extrahepatischen Krankheiten (60), 8 Monaten bei vorher unbehandelten Patienten und 4 Monaten bei vorher behandelten Patienten gesprochen (46).

Tabelle 1

Tumorantwort nach regionaler Therapie

Parameter der Tumorverkleinerung	Tumorverkleinerung	Anteil der Patienten, bei denen die Tumorverkleinerung auftritt in %	Autoren
"Partial Response"	$\geq 50 \%$	52 % unbehandelt 17 % vorbehandelt	Kemeny et al. (46)
Radionucleid scan oder Ultrasonogramm	"obj. Remission"	68 %	Piroth et al. (63)
	$> 50 \%$	15 %	Schwartz et al. (73)
Radionucleid scan	$> 50 \%$	76 %	Niederhuber et al. (60)
CEA-Werte	(17 % = non response) 76 % (= 55 - 98 %)	26 % 75 %	Schwartz et al. (73)
	30 %	88 %	Balch et al. (8)
	50 %	91 %	Niederhuber et al. (60)
	im Mittel um 39 %	83 %	Piroth et al. (63)

2.2.3.2. Systemische und lokale Komplikationen

Einige Autoren berichten über Nebenwirkungen systemischer Art nach lokaler Behandlung in 15 - 53 % der Fälle (45, 46, 63, 73, 81).

Diese Nebenwirkungen treten in Form von Duodenitis, Magen-Ulcera und/oder Gastritis (8, 44, 45, 46, 73, 81) und den damit verbundenen Symptomen Erbrechen, Übelkeit und Durchfällen (33, 45, 63, 81) auf.

Die Heftigkeit der Symptome korreliert nicht mit der Ausprägung der endoskopischen Befunde (Erytheme, erosive Duodenitis, Ulzerationen, Oesophagusulzera). Zudem kann keine zeitliche Beziehung zwischen 5-FUDR Infusion und Symptomen festgestellt werden (81).

In den meisten Fällen können die Beschwerden nach Stoppen der Infusion beseitigt und die Therapie mit 50 - 60 % der ursprünglichen Dosis wieder fortgesetzt werden (33, 45). Kemeny et al. (45) beginnen nach Besserung der Symptome mit einer Dosis von 0,1 mg/kg/d und steigern diese bis zum Erreichen der ursprünglichen Dosis von 0,3 mg/kg/d.

Die im allgemeinen nach Auftreten von systemischen Nebenwirkungen veranlaßten Kontrollen über Sitz und Perfusionsgebiet des Katheters verlaufen in der Regel negativ (33, 44, 46); vereinzelt können aber auch noch in der A. hepatica abzweigende Gefäße entdeckt werden, durch die andere Organe außer der Leber mit dem Zytostatikum in Berührung kommen (44, 46), daher wird der Gebrauch von Fluorescein intraoperationem zur Demonstration evtl. vorhandener extrahepatischer Infusionen bei der Katheterplatzierung empfohlen (44). Piroth et al. (63) beobachteten vereinzelt Allergien, Fieber, Parästhesien und psychische Störungen und bei 1/3 der Patienten Alopezien unterschiedlichen Ausmaßes.

Die Ursache für, trotz Ausschluß extrahepatischer Infusionen, auftretende gastrointestinale Beschwerden ist nicht klar erkennbar (46, 81). Als mögliche Erklärung werden nach Kemeny und Wells (46, 81) ulcerogene Metaboliten des Zytostatikums, die mit der Galle ausgeschieden werden, verantwortlich gemacht (46).

Lokale, die Leber betreffende Veränderungen werden des öfteren aufgeführt. So werden über eine chemisch induzierte Hepatitis in 50 - 72 % (44, 45, 61) und über sklerosierende Entzündungen der Gallenwege in 17,4 % der Fälle berichtet (45, 46, 62). Auch Cholezystitiden kommen in 7 - 32 % vor (44, 45, 61). Die Diagnose der chemischen induzierten Hepatitis erfolgt über Kontrolle der Laborwerte (Transaminasen, AP, Bilirubin) (44, 45). Oliver und Shorb (61) und Kemeny et al. (46) berichten über Leberenzymanstiege in 71 % der Fälle, wobei 22 % der Patienten bei erhöhtem Serumbilirubinspiegel einen Ikterus zeigen. Die Leberenzyme normalisieren sich in der Regel nach Unterbrechung der Therapie (45, 61) bzw. das Problem der chemischen Hepatitis kann durch Senken der 5-FUDR-Dosis bewältigt werden (44). Im Gegensatz zu den bisherigen Erfahrungen können Piroth et al. (63) eine chemisch induzierte Hepatitis bei systematischer Kontrolle der Leberfunktionswerte nicht feststellen. Kemeny et al. (45) empfehlen zur Vermeidung einer Cholezystitis eine Cholezystektomie.

Die Behandlung der sklerosierenden Entzündung der Gallenwege verlangt eine sofortige Einstellung der 5-FUDR Applikation. Die Pathogenese dieser Komplikation ist noch nicht restlos geklärt. Die Läsionen sind klinisch, radiologisch und pathologisch-anatomisch identisch mit den idiopathischen sklerosierenden

Gallenwegsentzündungen, die im Zusammenhang mit entzündlichen Darmerkrankungen auftreten (inflammatory bowel disease). Die Entwicklung der offensichtlich irreversiblen Schäden am Gallentrakt veranlaßt zur Vorsicht bei der Anwendung der regionalen Therapie von Lebermetastasen (45). Auch Schlag und Hohenberger (69) warnen vor der Langzeittoxizität des 5-FUDR bei i. a. Applikationen.

2.2.3.3. Überlebenszeit

Auch bei der Feststellung der Überlebenszeit variieren die Angaben in erheblichem Maße, da sie entweder auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung oder auf den Beginn der Therapie bezogen werden (44, 73). Niederhuber et al. (60) berichten von 25 Monaten als mittlere Überlebenszeit seit Diagnosestellung bei Patienten mit ausschließlich vorhandenen Lebermetastasen und 18 Monate nach Pumpenimplantation. Dies letzte Ergebnis wird halbiert bei Patienten mit zusätzlichem extrahepatischen Befall. Diese Angaben decken sich in etwa mit denen von Balch et al. (8), die eine mittlere Überlebensdauer von 26 Monaten nach Diagnose der Lebermetastasen angibt. Nach Weiss et al. (80) beträgt die mittlere Überlebenszeit nach Pumpenimplantation 13 Monate sowohl für Patienten, die auf die Therapie mit 5-FUDR ansprechen, als auch für die, die nicht ansprechen. Brückner et al. (16) geben eine mittlere Überlebenszeit von 17 Monaten an. Kemeny et al. (46) differenzieren die Überlebenszeit nach Pumpenimplantation genauer: Sie beträgt bei Patienten mit einem Leberbefall 60 % 6 Monate und mit weniger als 20 % 13 Monate. Johnson und Rivkin (44) geben an, daß 47 % der Patienten auf die Therapie ansprechen, bei einer

Überlebensrate von 1 Jahr und mehr vom Zeitpunkt der Therapie an. Demgegenüber stehen Überlebenszeiten von 1 Jahr bei 20 - 30 % der Patienten nach systemischer Chemotherapie (7). Lokich et al. (56) sehen bei unbehandelten kolorektalen Karzinomen Überlebenszeiten von weniger als 6 Monaten (12, 14, 85) und nach Leberteilresektionen einschließlich solitärer Lebertumoren bei einigen wenigen Patienten auch Langzeitüberleber (83). Keinen Anstieg in der Lebensdauer kann nach Schwartz et al. (73) bei den mit implantierter Pumpe therapierten Patienten im Vergleich zu einer nicht chemotherapierten aber Leber- und Colonresezierten Gruppe festgestellt werden. Als zusätzliche Risikofaktoren, die eine Überlebenszeit von 1 Jahr beeinträchtigen bzw. ausschließen sind sicherlich folgende Faktoren zu werten (44):

1. Extrahepatische Metastasen
2. Tumorumfang der Leber 50 %
3. AP 200 IU/Liter
4. Gesamtbilirubin 1,5 mg
5. Gelbsucht oder Aszites

Kemeny et al. (46) unterstellen den Berichten, die die Verlängerung der Überlebenszeit der arteriellen Infusion zuschreiben die Auswahl einer mehr favorisierten Patientenpopulation mit kleinerem Tumorbefall. Weiterhin erscheint es unangebracht, die heutigen Überlebenszeiten mit denen früherer Berichte zu vergleichen, da aufgrund einer besseren Überwachung auch die Diagnosestellung erfolgt (73).

Tabelle 2

Durchschnittliche Überlebenszeit in Monaten

Umfang und Ausbreitung der Lebermetastasen	Überlebenszeit seit Pumpenimplantation	Überlebenszeit seit Diagnosestellung der Lebermetastasen	Überlebenszeit ohne nähere Angaben	Autoren
-	-	26		Balch et al. (80)
> 60 % Metastasen i. d. Leber	-	6		Kemeny et al. (46)
< 20 % Metastasen i. d. Leber	-	13		
ausschließliche Lebermetastasen	18			Niederhuber et al. (60)
zusätzliche extrahepatische Lebermetastasen	9			
-	13	17		Weiss et al. (80)
-	-	-	17	Brückner et al. (16)

2.3. Die lokoregionale Chemotherapie der Leber - die Leberperfusion

2.3.1. Einleitung

Nachteil bei der intrarteriellen Chemotherapie der Leber besteht darin, daß nur Agentien eingesetzt werden können, die einen genügend hohen "Gewebe-up-take" besitzen, bei denen aber immer noch genügend toxische Substanzen den "Leberfilter" überwinden, die danach systemische Nebenwirkungen verursachen. Durch einen völlig isolierten Perfusions-Kreislauf kann die tumoröse Leber mit extrem hohen Zytostatikakonzentrationen durchströmt werden, während systemische Reaktionen aufgrund der vollständigen Isolation ausgeschlossen werden (84). Die Methode der isolierten Perfusion beinhaltet:

1. die Abkoppelung der Leberzirkulation vom systemischen Kreislauf,
2. die isolierte Leberperfusion und
3. die Rezirkulation von Leberperfusat über einen Perfusionskreislauf (66). Die isolierte Leberperfusion ist in verschiedenen experimentellen Modellen erprobt worden (50, 53, 59).

2.3.2. Die isolierte Perfusion der Leber am Schweine- modell

Sindelar (66) führt diese Methode an 10 Schweinen über 30 oder 60 Minuten bei einer Perfusat-Temperatur von 37° C durch. Dabei benutzt er einen Pumpen-Oxygenator, der das Blut nach Gefäßisolation in die V. portae infundiert und den Efflux der Vv. hepaticae in einem geschlossenem recirculierendem System sammelt. Das Vena portae und Vena cava-Blut wird durch einen "external shunt" um die Leber geleitet. Technisch erscheint es

schwierig die Leberzirkulation zu isolieren und die Leber bei gleichbleibender haemodynamischer Stabilität zu perfundieren. "Lecks" des Perfusats der Leber in die systemische Zirkulation (Kontrolle über radioaktive albumin Tracer) kommen bei allen Schweinen vor. Sie liegen bei 80 % der Schweine um 5 %, bei den restlichen 20 % zwischen 11 - 24 %. Es tritt eine vorübergehende Erhöhung der Leberfunktionswerte, aber keine klinischen Anzeichen von Leberinsuffizienz oder pathologischen Veränderungen des biotisch entnommenen Leberparenchyms auf (66). In einer weiteren Studie fügen die Autoren dem Perfusat 100, 250, 500 und 1000 mg 5-FU/kg KGW hinzu. Dosierungen von 100 - 500 mg/kg KGW haben keine Lebertoxizität, abgesehen von vorübergehender Erhöhung der Leberenzymwerte zur Folge.

2.3.3. Klinische Erfahrungen der isolierten Leberperfusion bei Metastasen kolorektaler Karzinome beim Menschen

In einer Studie von Aigner et al. (4) wird an 2 Patienten die isolierte Leberperfusion über die A. hepatica und V. portae ohne Komplikation durchgeführt. In sonographischen Messungen, CT, "Pulse cytophotometry" und second-look-OP nach 2 und 4 Monaten mit histologischen Untersuchungen der anfangs metastatischen Gewebe kann eine starke Tumorregression verifiziert werden; es treten keine Komplikationen innerhalb von 6 Monaten nach der Perfusionsbehandlung auf!

Nach der gleichen Methode von Aigner et al. (4) bestimmen Schulz und Kracht (71) das Ausmaß der Tumorregression bei 2 Patienten mit Dukes Stadium C: Die Tumorregression liegt bei 60 % und 40 %. Das übrige Leber-

parenchym zeigt keine morphologischen Veränderungen. In einer weiteren umfangreichen Studie (5) wird bei 12 Patienten mit Lebermetastasen die ausschließliche Leberperfusion mit einer idealen Perfusionstemperatur von $39,5 - 40^{\circ} \text{C}$ (75) und 100 mg 5-FU/Leber durchgeführt. Die 12 Patienten mit einem mittleren Tumorgewebeanteil von 45 % des Lebergesamtvolumens haben eine mediane Überlebenszeit von 8 Monaten und sterben an extrahepatischen Metastasen.

III. Eigene Untersuchungen

3.1. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Untersuchungen ist es, zwei unterschiedliche Methoden einer Hepato-Gastro-Intestinalen-Perfusion bzw. Infusion mit dem Zytostatikum 5-FUDR an klinisch gesund erscheinenden Schweinen durchzuführen: 1. Perfusion mit extrakorporalem Kreislauf (e.k.K.) und 2. Infusion mittels selektiver Katheterplatzierung (s.K.). Es sollen etwaige pathologisch-mikromorphologischen Auswirkungen der beiden Methoden auf die Organe des Gastrointestinaltraktes und seiner Anhangsdrüsen vergleichend untersucht werden.

Perfusion bedeutet hier die wiederholte Passage einer Flüssigkeit durch ein Organ oder Gewebe. In dieser Studie handelt es sich um die regionale Durchströmung der Organe des Gastrointestinaltraktes und seiner Anhangsdrüsen mit einem Perfusat-Zytostatikumgemisch (5-FUDR). Mit Hilfe einer Rollerpumpe wird eine wiederholte Recirculation des Perfusats erreicht. Für die Zeitspanne der Recirculation sind die Organe des Gastrointestinaltraktes und seiner Anhangsdrüsen vom systemischen Kreislauf durch einen isolierten extrakorporalen Kreislauf abgekoppelt.

Infusion bedeutet in dieser Studie die einmalige Durchströmung der Organe des Gastrointestinaltraktes und seiner Anhangsdrüsen mit einem Infusat-Zytostatikumgemisch (5-FUDR) mittels selektiver Katheterplatzierung in die A. hepatica und die A. mesenterica cran.

1. H-G-I-P - Tiere

2. H-G-I-I - Tiere

3. Kontrolltiere

Gruppe	Dosis	Nr. des Tieres	Gruppe	Dosis	Nr. des Tieres	Gruppe	Dosis	Nr. des Tieres
A	3 mg FUDR/ kg KGW	510, 517, 524	E	5 mg FUDR/ kg KGW	76, 210	H	0 mg FUDR/ kg KGW	280, 285, 287, 290, 291
B	5 mg FUDR/ kg KGW	535, 536	F	10 mg FUDR/ kg KGW	86, 147, 158, 201, 218, 224, 237, 223, 240, 241, 262, 267, 64, 152, 142			
C	7 mg FUDR/ kg KGW	2, 12, 28, 40	G	15 mg FUDR/ kg KGW	244, 245, 256, 265, 114, 272, 274, 273			
D	10 mg FUDR/ kg KGW	43, 46, 51						

In bestimmten Zeitabständen post per- oder infusionen erfolgt eine pathologisch-anatomische und histologische Befunderhebung an den nach bzw. in der Perfusion und nach bzw. während der Infusion euthanasierten oder gestorbenen Tieren.

Die Auswertung verschiedener Blut- und Serumwerte vor, während und nach der Perfusion bzw. Infusion sind Aufgaben parallel angefertigter Dissertationen (38, 72).

3.2. Material und Methodik

3.2.1. Versuchstiere

Die Untersuchungen werden an 42 Läufer Schweinen der Kreuzung Deutsche Landrasse und Pietrain (Dl x Piet) beiderlei Geschlechts und Gewichten zwischen 24 kg und 47 kg KGW ($\bar{x}$ 31,7 kg) durchgeführt.

Die Versuchstiere werden in 3 Gruppen zu 12, 25, und 5 Tieren eingeteilt (s. Tab. 3)

Die Tiere werden in Einzelboxen gehalten und bis zur präoperativen Diätfütterung der H-G-I-P Gruppe mit Standardfutter (Einmastkorn, Feldmochinger Kraftfutter (Dr. Zentz) gefüttert. Wasser nehmen die Schweine über eine Selbsttränke ad libitum auf.

Die Luftfeuchtigkeit des Boxenklimas beträgt durchschnittlich 55 % - 65 %. Es herrscht eine Lufttemperatur von 18⁰ - 21⁰ C.

3.2.2. Präoperative Versorgung

3.2.2.1. H-G-I-P-Schweine

Die Tiere erhalten ab dem 3. präoperativen Tag ballastfreie Sonderkost (200 ml Fresubin^R mit Schokoladengeschmack/Tag) und Wasser ad libitum. Dem Fresubin^R wird täglich 1,5 g Humatin^R (nicht resorbierbare Paromycinbase) zur Reduktion der Darmflora beigelegt. 24 Stunden prae operationem erhalten die Schweine 30 g Glaubersalz zur Darmentleerung (die Humatin-Glaubersalzlösung und Fresubin werden spontan aufgenommen)!

3.2.2.2. H-G-I-I Schweine

Den Tieren wird 24 h prae operationem das Futter entzogen. Wasser können sie über eine Selbsttränke ad libitum aufnehmen.

3.2.3. Anästhesie

3.2.3.1. Einleitungsanästhesie

10 Minuten nach der i.m. Applikation von 2 mg/kg KGW Azaperon (Stresnil^R, Fa. Janssen) und 0,02 mg/kg KGW Atropinsulfat, wird das Hypnotikum Etomidat (R 16659) in einer Dosierung von 1,2 mg/kg KGW i.v. in eine Ohrvene verabreicht.

3.2.3.2. Langzeitanästhesie

Die Einleitungsanästhesie wird durch Dauertropf mit Etomidat (R 16660) 500 mg / 500 ml 5 %ige Glucoselösung nach Wirkung fortgeführt (26).

Bei den H-G-I-P Schweinen erfolgt die Inkubation in Rückenlage (Margill Tubus, CH 30) und weiterhin eine assistierte Beatmung mit N_2O / O_2 im Verhältnis 2 : 1. Die kombinierte Etomidat-Dauertropf- N_2O / O_2 -Inhalationsnarkose wird während der gesamten Operationsdauer (von 4-5 h) aufrechterhalten (nur H-G-I-P Tiere).

Für den Zeitraum der Thoraxeröffnung (ca. 120 min.) wird sie durch P-E-E-P (positive-end-expiratoric-pressure) Beatmung (3,5 cm H_2O) ergänzt. Der Thoraxverschluß wird bei geblähter Lunge (Überdruck = 25 - 30 cm H_2O) durchgeführt. Die Narkoseüberwachung erfolgt nach intensivmedizinischen Kriterien (Kontrolle des systemischen arteriellen Blutdruckes und des zentralnervösen Drucks, Temperaturkontrolle, Blutgasanalyse, E K G, Beatmungskontrolle). Bei Operationsende wird der Etomidat-Dauertropf abgestellt. Nach 5-minütiger Beatmung mit 100 % O_2 geht man bei den H-G-I-P Tieren auf Spontanatmung über.

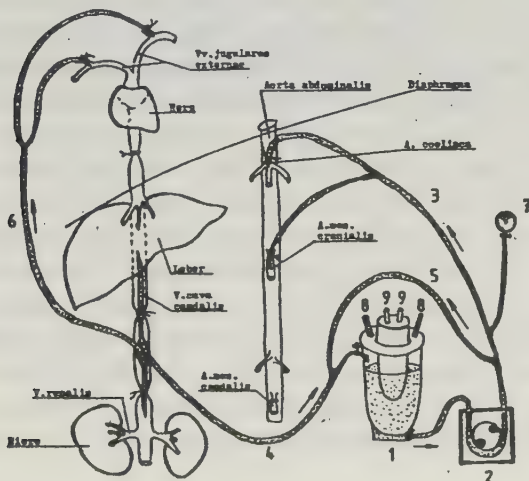
Bei den H-G-I-I Tieren wird während der gesamten Operations- und Angiographiedauer (durchschnittlich über 5,5 Stunden) die Etomidat-Dauertropfinfusion (26) aufrechterhalten.

3.2.4. Versuchsaufbau

3.2.4.1. Technik der H-G-I-P mit extrakorporalem Kreislauf

3.2.4.1.1. Schematischer Überblick

Bei eingehenden Vorarbeiten (84) wird das Modell zur gastrointestinalen Perfusion mit extrakorporalem Kreislauf entwickelt.



- | | |
|------------------------|--|
| 1 Oxygenator | 6 Cava-Jugulares-Shunt |
| 2 Roller-Pumpe | 7 Manometer |
| 3 Arterieller Schenkel | 8 Wärmetauscher |
| 4 Venöser Rückfluß | 9 O ₂ / CO ₂ -Zufuhr |
| 5 A.-V.-Bypass | |

Abb. 4. Extrakorporaler Kreislauf am Tiermodell (nach 84)

Wie aus der schematischen Darstellung zu entnehmen ist, stellen die kanülierten arteriellen Gefäße (A. mesenterica cranialis und A. coeliaca) den arteriellen Schenkel des isolierten Kreislaufs dar. Die Perfusionsflüssigkeit wird vom Oxygenator ausgehend über A. coeliaca und A. mesenterica cranialis in das arterielle Gefäßsystem des Gastrointestinaltraktes gepumpt. Somit erreicht man die isolierte Perfusion von Magen, Dünn- und Dickdarm (exklusive Rektum), Pankreas, Leber, Milz und regionären Lymphknoten. Den venösen Rückfluß (nach Leberpassage) fängt ein Katheter, der in die V. cava caudalis nach kranial geschoben wird, auf. Über diesen venösen Schenkel gelangt das Perfusat in den Oxygenator zurück. Die V. cava thoracalis wird kranial der Leber ligiert und so der isolierte Kreislauf geschlossen. Der ungehinderte Blutabfluß aus den hinteren Körperabschnitten einschließlich der Vv. renales ist während der isolierten Perfusion durch einen Cavajugularen Shunt gewährleistet. Das operative Vorgehen und die Perfusionstechnik mit 3 mg, 5 mg, 7 mg und 10 mg 5-FUDR/kg KGW werden nach den von Wissler und Schütz (72, 82) beschriebenen Methoden durchgeführt. Die detaillierte Beschreibung der Perfusionstechnik, der 5-FUDR Applikation und Messung des 5-FUDR-Serumspiegels, der Dichtigkeitskontrolle des isolierten Kreislaufs, sowie die operative Durchführung und Monitoring werden in den Dissertationen von Weinhart und Wenzel (79, 82) abgehandelt.

3.2.4.2. Technik der H-G-I-I mittels selektiver Katheterplatzierung

3.2.4.2.1. Schematischer Überblick

Nach ausgedehnten Vorversuchen wird folgendes Modell zur Hepato-Gastro-Intestinalen Infusion mittels selektiver

Katheterplatzierung entwickelt. Aus der schematischen Darstellung geht hervor, daß der gesamte Gastrointestinaltrakt einschließlich Leber, durch eine selektive Katheterplatzierung in die A. mesenterica und über die A. coeliaca in die A. hepatica, durchströmt werden kann.

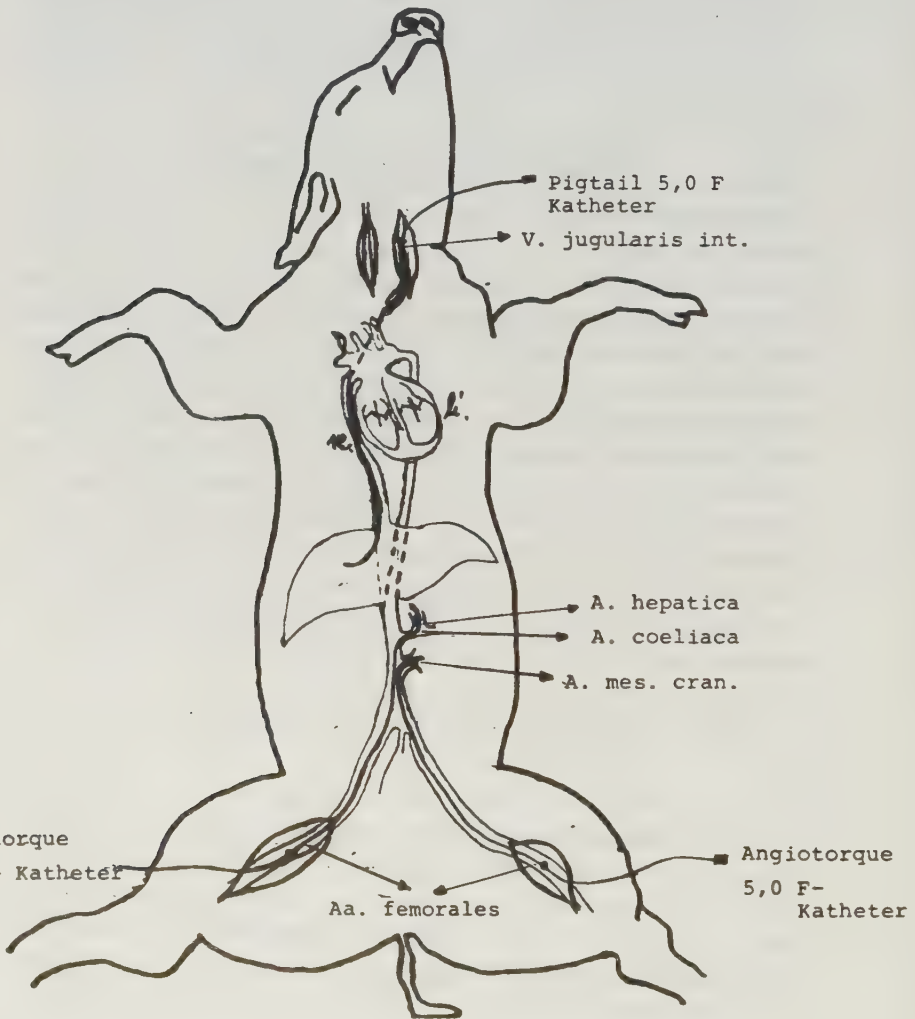
3.2.4.2.2. Operationstechnik zur Verlegung der venösen und arteriellen Katheter

Die Anästhesie erfolgt wie in Kapitel 3.2.3.2. beschrieben. Nach Fixation des Tieres in Rückenlage, erfolgt die endotracheale Intubation und die Dauertropfinfusion mit Etomidat^R zur Fortführung der Anästhesie. Zunächst werden beiderseits die Vv. jugularis externae dargestellt. Anschließend beginnt die Kanülierung einer V. jugularis externa mit einer 8-CH Babyernährungs-sonde (Fa. Braun/Melsungen), um einen ständigen zentralen Zugang zu erhalten. Die Vv. jugularis externa der anderen Halsseite wird aus dem Bindegewebslager gelöst und für die spätere Venenkanülierung angeschlungen. Danach werden beiderseits die Aa. femorales in einer Länge von 5 cm dargestellt und angeschlungen. Die Tiere werden dann auf einem fahr- und schwenkbaren Tisch zur Angiographie fixiert.

3.2.4.2.3. Katheterplatzierung unter digitaler Angiographie

Nach den gängigen Methoden der Seldingertechnik zur Kathetereinführung wird die präparierte und fixierte A. femoralis mit einer Punktionskanüle vom Typ i.v. Kanüle 16 g, Firma Boehringer, punktiert. Die Katheter vom Angioroque 5,0 F werden über einen Leader vom Typ J. Guide 35 I., Gollmann Sonden, Firma Cook, in die Aorta abdominalis vorgeschoben. Dabei erfolgt im ersten Schritt eine rein explorative Angiographie

Schematische Darstellung der Katheterplatzierung
am Tiermodell



Angiographische Darstellung der A. hepatica und der
A. mesenterica cranialis

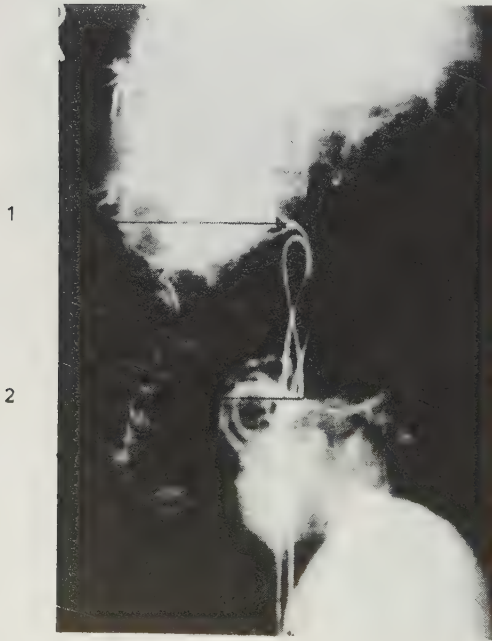


Abb. 7. 1 Angiotorque-Katheter in A. hepatica
 2 Angiotorque-Katheter in A. mesenterica cranialis

Schematische Darstellung des Stromgebietes der
A. coeliaca und der A. hepatica nach Nickel et al. (59)

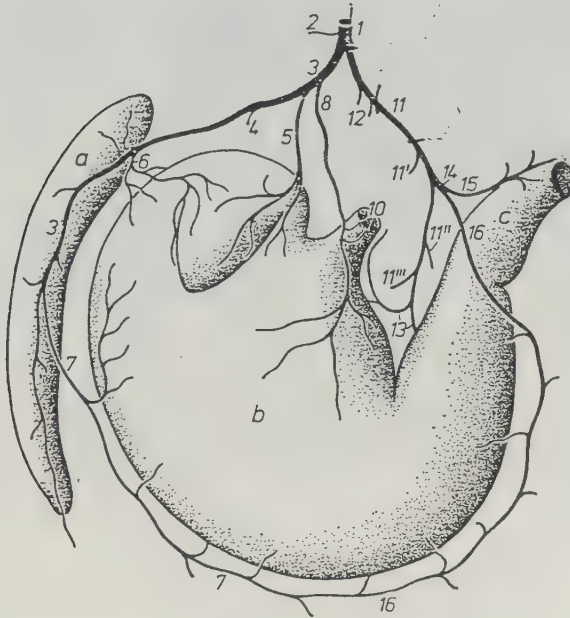


Abb. 8.

a Milz

b Magen

c Duodenum

- | | | | |
|----|--|-------|---|
| 1 | A. coeliaca | 11 | A. hepatica |
| 2 | A. phrenica | 11' | R. dexter lateralis |
| 3 | A. lienalis | 11'' | R. dexter medialis |
| 4 | Rr. pancreatici | 11''' | R. sinister |
| 5 | A. diverticuli | 12 | Rr. pancreatici |
| 6 | R. gastrolienalis
mit Rr. lienales u.
Aa. gastricae brevis | 13 | A. gastrica dextra mit
Anastomose der A. broncho-
oesophagea beim Schw. |
| 7 | A. gastroepiploica
sinistra mit Rr.
gastrici u. Rr. epi-
ploici | 14 | A. gastroduodenalis |
| 8 | A. gastrica sinistra | 15 | A. pancreaticoduodenalis
cranialis |
| 10 | Rr. oesophagei | 16 | A. gastroepiploica dextra
mit Rr. gastrici und Rr.
epiploici |

Schematische Darstellung des Stromgebietes der
A. mesenterica cranialis nach Nickel et al. (59)

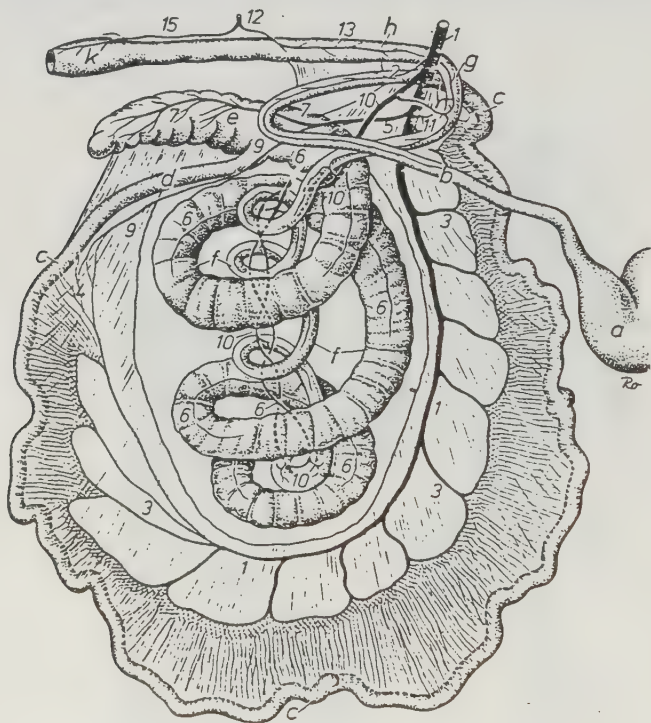


Abb. 9.

- | | | | |
|---|-------------------|----|-----------------------------------|
| a | Ventriculus | 1 | A. mesenterica cranialis |
| b | Duodenum | 2 | A. pancreaticoduodenalis caudalis |
| c | Jejunum | 3 | Aa. jejunales |
| d | Ileum | 4 | Aa. ilei |
| e | Caecum | 5 | A. ileocolica |
| f | Colon ascendens | 6 | R. colicus |
| g | Colon transversum | 7 | A. caecalis |
| h | Colon descendens | 9 | R. ilei mesenterialis |
| k | Rectum | 10 | A. colica dextra |
| | | 11 | A. colica media |
| | | 12 | A. mesenterica caudalis |
| | | 13 | A. bolica sinistra |
| | | 15 | A. rectalis cranialis |

der Aorta abdominalis und anschließend eine selektive Darstellung der A. coeliaca. Für die digitale Angiographie wird das Kontrastmittel Solutrast 300^R verwendet. Die Arteriographie war erforderlich, um eine exakte Platzierung zu gewährleisten. Im folgenden Schritt wird ein zweiter Katheter nach der oben beschriebenen Technik in den Anfangsabschnitt der A. mesenterica cranialis plaziert. Nach Platzierung der Katheter und Sicherung des Kathetersitzes durch eine Ligatur distal der Punktionsstelle und abschließender angiographischer Platzierungskontrolle, werden die Katheter zur Infusion vorbereitet. Nach Darstellung und Incision der angeschlungenen V. jugularis externa wird ein Katheter vom Typ Pigtail 5,0 F unter digitaler Angiographie in eine der Venae hepaticae deponiert. Aus diesem venösen Zugang erfolgt die Blutabnahme zur posthepatischen 5-FUDR Messung (38). Der Venenkatheter wird distal der Incisionsstelle fixiert und danach einer angiographischen Platzierungskontrolle unterzogen (s. Abb. 6 und Abb. 7)

3.2.4.2.4. Infusionstechnik und Blutabnahme

Den Tieren wird das Zytostatikum 5-FUDR wie folgt verabreicht:

1. 5 mg 5-FUDR/kg KGW aufgeteilt in
 - a) 2,5 mg 5-FUDR/kg KGW in den A. hepatica-Katheter
 - b) 2,5 mg 5-FUDR/kg KGW in den A. mesenterica cranialis-Katheter

2. 10 mg 5-FUDR/kg aufgeteilt in
 - a) 5 mg 5-FUDR/kg KGW in den A. hepatica-Katheter
 - b) 5 mg 5-FUDR/kg KGW in den A. mesenterica cranialis-Katheter

3. 15 mg 5-FUDR/kg KGW aufgeteilt in
 - a) 7,5 mg 5-FUDR/kg in den A. hepatica-Katheter
 - b) 7,5 mg 5-FUDR/kg in den A. mesenterica cranialis-Katheter

Dabei bedient man sich zweier Techniken:

1. die digitale Bolusinfusion
2. die kontinuierliche Infusion mittels Perfusormaten

3.2.4.2.4.1. Die digitale Bolusinfusion

Die in die A. hepatica und die A. mesenterica cranialis platzierten Katheter werden an je 20 - 50 ml Perfusorspritzen angeschlossen. Nun werden die Tiere mit 4000 E. Heparin (Thrombophob^R) heparinisiert. Nach einer Zeitkontrolle wird den Schweinen das Kochsalz-Zytostatikum Gemisch innerhalb von 60 Sekunden per bolum appliziert. Die Blutabnahme (5 ccm) erfolgt im Abstand von 20, 40, 60 Sekunden, 2,3,4,5,10,15,20, und 30 Minuten post applikationem aus dem zentralen Zugang aus der Vena cava cran. und dem in die Vena hepatica platzierten Katheter.

3.2.4.2.4.2. Die kontinuierliche Infusion mittels Perfusormat

Die platzierten Katheter werden nach der Heparinisierung der Tiere, über 2 Perfusionsschläuche an 2 Perfusions-spritzen angeschlossen. Die mit dem Zytostatikum-physiologischer Kochsalzlösung-Gemisch gefüllten Perfusions-spritzen werden nun in den Perfusormaten (Precidor Infors AG Basel) eingespannt. Die Infusionsdauer von 60 Minuten wird an der im Gerät integrierten Zeitschaltuhr eingestellt. Nach Zeitvergleich startet man den Perfusormaten und beginnt sofort mit der Blutabnahme zu den Zeitpunkten

1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 und 70 Minuten. Die detaillierte Beschreibung der Blutabnahme, der 5-FUDR Applikation und Messung des 5-FUDR Serum-Spiegels sind Teil einer parallel angefertigten Dissertation (38). Nach Beendigung der Infusion antagonisiert man die verabreichte Heparinmenge mit der entsprechenden Dosis Protaminsulfat. Die Katheter werden bis auf den zentralvenösen Katheter extrahiert und die kanülierten Gefäße distal der Punktionsstelle ligiert. Die Operationswunden werden mit einer fortlaufenden Muskelnahrt und die Haut mit Einzelknopfleisten verschlossen.

3.2.5. Versuchsablauf

Die Versuchstiere werden in 3 Gruppen eingeteilt. In der Gruppe 1 -H-G-I-P mit e.k.K.- wird das operative Vorgehen, die Perfusionstechnik, sowie die Auswirkungen steigender 5-FUDR Konzentrationen (3 mg, 5 mg, 7 mg und 10 mg 5-FUDR/kg KGW) auf die perfundierten Gewebe untersucht. Bei der Gruppe 2 -H-G-I-I mit s.K.- wird die Katheterplatzierung, die unterschiedliche Auswirkung der Bolusinfusion und der Infusion mittels Perfusormat auf die mit steigenden 5-FUDR Konzentrationen (5 mg, 10 mg und 15 mg 5-FUDR/kg KGW) infundierten Organe untersucht.

Die Gruppe 3 bilden 5 Kontrolltiere, die weder per- bzw. infundiert werden, sondern nur zur pathohistologischen Vergleichskontrolle dienen.

Tabelle 4

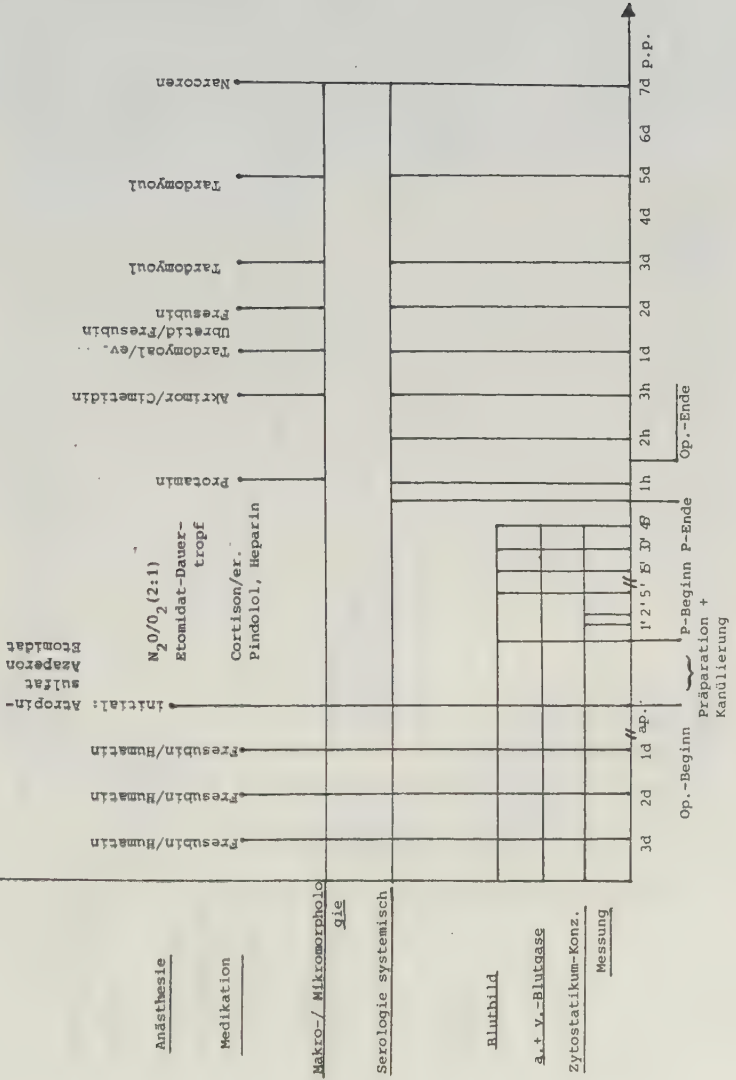
Versuchsgruppen	Anzahl der Tiere	Dosis
Gruppe 1: H-G-I-P mit e.k.K.	$n_p = 12$	1. 3 Tiere à 3 mg 5-FUDR/kg KGW 2. 2 Tiere à 5 mg 5-FUDR/kg KGW 3. 4 Tiere à 7 mg 5-FUDR/kg KGW 4. 3 Tiere à 10 mg 5-FUDR/kg KGW
Gruppe 2: H-G-I-I mit s.K.	n_I -Gesamt = 25	1. 2 Tiere à 5 mg 5-FUDR/kg KGW 2. 15 Tiere à 10 mg 5-FUDR/kg KGW 3. 8 Tiere à 15 mg 5-FUDR/kg KGW B ₁ : 7 Tiere à 10 mg 5-FUDR/kg KGW B ₂ : 3 Tiere à 15 mg 5-FUDR/kg KGW
A. : Bolus- infusion	$n_B = 10$	I ₁ : 2 Tiere à 5 mg 5-FUDR/kg KGW I ₂ : 7 Tiere à 10 mg 5-FUDR/kg KGW I ₃ : 6 Tiere à 15 mg 5-FUDR/kg KGW
B. : Infusion mittels Perfusormat	$n_p = 15$	
Gruppe 3: Kontrolltiere	$n_k = 5$	5 Tiere à 0 mg 5-FUDR/kg KGW

Erklärung zur Tabelle 4:

 n_k = Anzahl der Kontrolltiere ohne Per- bzw. Infusionsmethode n_B = Anzahl der H-G-I-I-Tiere :
per bolus Applikation n_p = Anzahl der H-G-I-P-Tiere n_I -Gesamt = Anzahl der H-G-I-I-Tiere-Gesamt
Applikation mit Perfusormat

Versuchsablauf - H-G-I-P-Tiere mit extrakorporalem Kreislauf

Abb. 10



Anästhesie

Intital: Atropin-
Futterentzug

Medikation

Etomidat-Dauertropf
Cortison/ev. Pindolol
Heparin
Rheumacrodex 10%
Ringerlactat

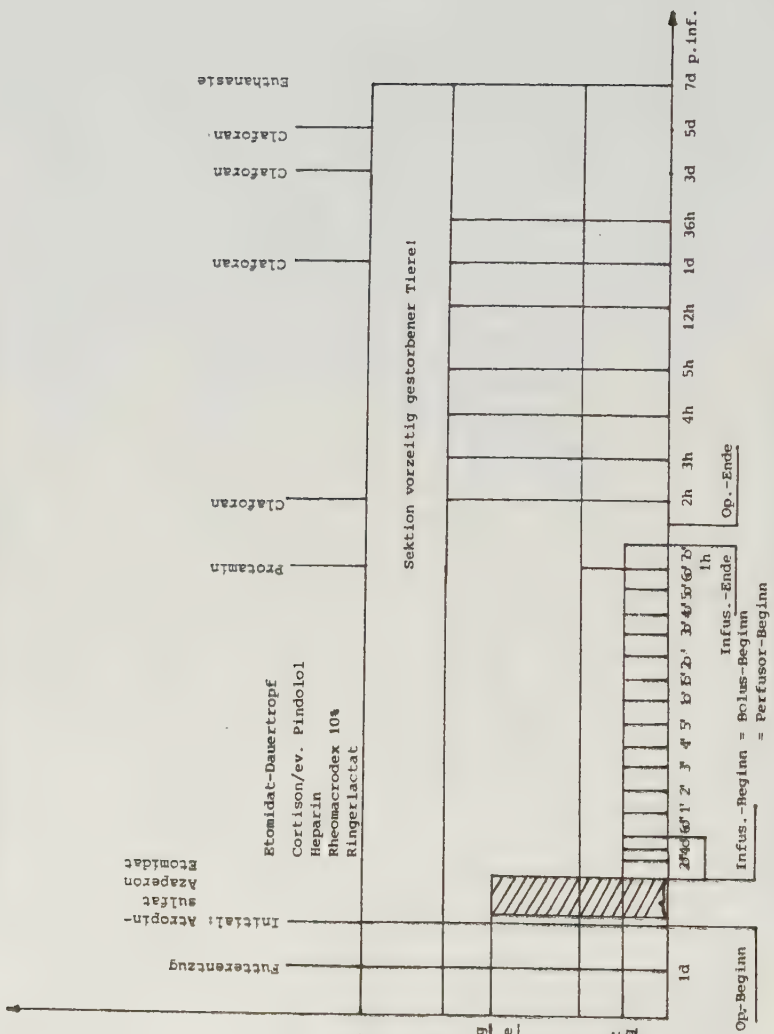
Makro- und Mikro- morphologie

Serologie/system.

Katheterplatzierung unter Angiographie

Abstract

cytostatikum-Konz.
Messung



Eventuelle intraoperative Blutverluste gleicht man bei den H-G-I-P Tieren durch i.v. verabreichtes, heparinisiertes Vollblut (1000 ml Vollblut mit 10 000 E. Heparin) aus. Zur Verhinderung eines anaphylaktischen Schocks durch das Fremdblut bekommen die H-G-I-P Tiere 250 mg Corison/Tier (Solu-Decortin^R), bei Hypertonie und Tachykardie nach Bedarf Pindolol (Visken^R) als β_1 - β_2 -Rezeptorenblocker.

Bei den H-G-I-I Tieren der Gruppe II werden intraoperative Blutverluste durch die i.v. Infusion von 10%igen Rheomarcrodex^R und Ringer-Lactat-Lösung nach Bedarf ausgeglichen. Den Schweinen wird unmittelbar vor und nach der Per- bzw. Infusion sowie 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 12 h, 24 h, 72 h und 7 Tage p.p. bzw. p. inf. aus dem verbleibenden zentralvenösen Katheter Blutproben entnommen. Dabei untersucht man folgende Blutparameter: Ht, Hb, Leuko-, Ery-, Thrombozahl, Hst, Crea, Cl, Na, K, Ca, Gesamt-Prot., γ -GT, AP, GOT, GPT, Crea-Kinase, α -Amylase, Lipase und Lactat (38, 72).

3.2.6. Postoperative Versorgung

Die Tiere werden nach der Operation in Einzelboxen gebracht, extubiert und mit 5%iger Glucoselösung langsam i.v. infundiert. Die H-G-I-P Tiere erhalten außerdem 2 x 2 ml Tagamet^R (2 x 200 mg Cimetidin), H₂-Rezeptorenblocker, dessen sekretionshemmende Wirkung als Prophylaxe und Therapie bei Schleimhautulzerationen des Magens und des Duodenums eingesetzt wird. Den Tieren der H-G-I-I Gruppe appliziert man p.op. ein Antibiotikum zur Infektionsprophylaxe am 1., 3. und 5. Tag p.op.. Im Falle einer Darmatonie appliziert man den Schweinen der H-G-I-P Gruppe Ubretid^R (Distigminbromid, Dosis und Bedarf 0,1 - 0,5 ml), um einer Darmatonie vorzubeugen. Am 1., 3., und 5. Tag p.o. werden diesen Tieren zur

antibiotischen Prophylaxe 10 ml Tardomyocel^R/30 kg KGW i.m. appliziert. Diese Schweine werden am 1. und 2. postoperativen Tag mit Fresubin^R (bis 2000 ml) gefüttert. Leitungswasser steht ad libitum zur Verfügung. Ab dem 3. Tag nehmen die H-G-I-P Tiere wieder das handelsübliche Trockenfutter auf.

Die Tiere der H-G-I-I Gruppe werden aufgrund der geringeren, operativen Belastung und wegen des guten Allgemeinbefindens p.op. keinen prä- bzw. postoperativen diätetischen Futterumstellungsmaßnahmen unterzogen. Sie nehmen schon wenige Stunden nach Beendigung von Angiographie und Perfusion spontan Futter auf.

3.3. Makro- und mikromorphologische Untersuchungen

3.3.1. Makromorphologie

Die Tiere beider Gruppen (H-G-I-P und H-G-I-I) werden 7 Tage nach der Operation mit einer Überdosis Pentobarbital (Narcoren^R) eingeschläfert. Nach einer ausführlichen Sektion der Tiere werden Gewebsproben zur histologischen Untersuchung entnommen. Tieren, die vor dem 7. Tag sterben oder eingeschläfert werden, entnimmt man ebenfalls Gewebsproben zur mikroskopischen Begutachtung. Als Maßgabe für die Sektion dienen die Kriterien der Allgemeinen und Speziellen Tierpathologie (20, 31, 64, 77), wobei den Organen der Bauch-, Becken- und Brusthöhle besondere Aufmerksamkeit gewidmet wird; eventuelle Abweichungen von der Norm werden dokumentiert.

3.3.2 Mikromorphologie

3.3.2.1. Gewebeproben

Direkt nach der Sektion erfolgt die Gewebeentnahme aus folgenden Organen:

1. Magen (große Kurvatur)
2. Dünndarm: a) Duodenum
 b) Jejunum
 c) Ileum
3. Dickdarm: Colon ascendens
4. Leber
5. Milz
6. Pankreas
7. Lymphknoten: Lnn. jejunaes
8. Bei auffälligem makroskopischem Befund zusätzlich:
 - a) Nieren
 - b) Herz
 - c) Lunge

3.3.2.2. Histologische Technik

Die entnommenen Gewebeproben werden sofort in 6 %igem Formalin fixiert. Zur Paraffineinbettung (Paraplast, Fa. Shandon) erfolgt die Vorbereitung der Proben in der Histochnette P S I (Pool of Scientific Instruments, Ltd. Basel, Schweiz). Die eingebetteten Proben werden mit dem Serienschmittmikrotom (Fa. Jung, Typ 1130) bei 5 µm Schnittdicke geschnitten und in üblicher Weise auf dem Objektträger fixiert.

Folgende Färbungen werden durchgeführt:

1. Hämulaun-Eosin nach Mayer (H.E.)
2. Elastica-van Giesen (E.v.G.)
3. Elastica-Ladewig (El. w. G.)

Zum Vergleich werden analoge Gewebeproben von 5 unehandelten, gesunden Kontrolltieren gleicher Rasse und Gewichtsklasse, sowie gleichen Fütterungs- und Umweltbedingungen, herangezogen. Die histologische Technik erfolgt nach oben genannten Gesichtspunkten.

IV. Ergebnisse

4.1. Anzahl und Überlebensquote der Versuchstiere

Insgesamt werden 37 Tiere per- bzw. infundiert, 12 Tiere in Gruppe 1 (H-G-I-P mit e.k.K.) und 25 Tiere in Gruppe 2 (H-G-I-I mit s.K.). 5 Kontrolltiere bilden die Gruppe 3. 7 Tage p.o. werden die überlebenden Tiere mit Narcoren^R (i.v.) eingeschläfert. Nach einer ausführlichen Sektion entnimmt man Gewebeproben der unter 3.3.2.1. erwähnten Organe. Bei Tieren, die vor dem 7. Tag sterben oder euthanasiert werden, verfährt man in gleicher Weise.

4.1.1. Versuchsgruppe 1

H-G-I-P-Tiere, n = 12 (s. Tab. 5 A)

4.1.2. Versuchsgruppe 2

H-G-I-I-Tiere, n = 25 (s. Tab. 5 B)

4.1.3. Versuchsgruppe 3

Kontrolltiere ohne Perfusion, n = 5 (s. Tab. 5 C)

4.1.1. Gruppe 1: H-G-I-P - Tiere

In der Gruppe 1 wurden 12 Tiere untersucht

Einteilung nach Überlebenszeit

Tabelle 5 A

Gruppe	Überlebens- zeitraum	Anzahl der Tiere	Überlebens- quote in %	Nr. der Tiere	Dosis in mg 5-FUDR/kg KGW
1 A	BIS	3	25,0	517	3
	8 STUNDEN			43	10
	POST PERFUSIONEM			51	10
1 B	BIS	4	33,3	536	5
	4 TAGE			2	7
	POST PERFUSIONEM			40 46	7 10
1 C	7 TAGE	5	41,7	510	3
	POST			524	3
	PERFUSIONEM			535 12 28	5 7 7

4.1.2. Gruppe 2: H-G-I-I - Tiere

In der Gruppe 2 wurden 25 Tiere untersucht

Tabelle 5 B

Einteilung nach Überlebenszeit

Gruppe	Überlebens- zeitraum	Anzahl der Tiere	Überlebens- quote in %	Nr. der Tiere	Dosis in mg 5-FUDR/kg KGW
2 D	BIS 8 STUNDEN POST INFUSIONEM	2	8	142 152	10 10
2 E	BIS 4 TAGE POST INFUSIONEM	1	4	273	15
2 F	7 TAGE POST INFUSIONEM	22	88	64, 76, 210, 86 147, 158, 201, 218, 224, 237, 223, 240, 241, 262, 267, 244, 245, 256, 265, 114, 272, 273, 274	10, 5, 5, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 15, 10, 15, 15, 15, 15, 15, 15

4.1.3. Gruppe 3: Kontrolltiere

Gruppe	Überlebens- zeitraum	Anzahl der Tiere	Überlebens- quote in %	Nr. der Tiere	Dosis in mg 5-FUDR/kg KGW
3	7 Tage	5	100	280, 285, 287, 290, 291	0

4.2. Sektionsbefunde

Zur Sektion werden die überlebenden Tiere mit 10-15 ml des Pentobarbitals (Narcoren^R) eingeschläfert. Von den seziierten Tieren werden nur die auffälligen bzw. veränderten Organ- bzw. Gewebbefunde erwähnt. Organe bzw. Gewebe nicht erwähnter Tiere werden bei der Sektion als nicht verändert (o.b.B.) gewertet. Bei den mit Narcoren^R euthanasierten Tieren werden tötungsbedingte Lungenödeme und -emphyseme gefunden, die nicht im Einzelbefund aufgeführt werden.

4.2.1. Versuchsgruppe 1: H-G-I-P Tiere mit e.k.K.

1. Tier Nr. 536

Das Tier erscheint 48 h p.op. moribund und wird eingeschläfert. Es stellt sich ein Strangulationsileus des Jejunums (2 Strangulationen) heraus.

2. Tier Nr. 2

24 h p.p. wird das Tier nach massiven Blutverlusten aus einer, wie sich nach der Sektion herausstellt, insuffizienten Vena cava caudalis-Gefäßnaht eingeschläfert.

3. Tier Nr. 40

Das Schwein wird 4 Tage p.p. wegen des sich drastisch verschlechternden Allgemeinbefindens euthanasiert. Die Ursache des akuten Abdominalschmerzes ist eine Invagination des distalen Ileum.

4., 5. und 6. Tier Nr. 51, Nr. 46 und Nr. 43

Alle drei Tiere werden 3 h, 48 h bzw. 8 h p.p. wegen des schlechten Allgemeinbefindens euthanasiert. Bei den drei Tieren wird eine massive hämorrhagische Gastroenteritis dokumentiert. Das Pankreas weist gründlich-sulzig-ödematöse Verquellungen auf.

4.2.2. Versuchsgruppe 2: H-G-I-I-Tiere mit s.K.

1. Tier Nr. 262

Das Tier wird 10 h p. inf. wegen dramatischer Verschlechterung des Allgemeinbefindens mit akutem, therapieresistenten Abdominalschmerz eingeschläfert. Ursache für die hochakuten Symptome ist eine in den für 3-4 Finger passierbaren Processus vaginalis inkarzerierte, mäßig gefüllte Harnblase eines Ebers mit einer Hernia scrotalis.

2. Tier Nr. 256

Die Leber ist auf ihrer gesamten Oberfläche von Fibrinfäden überzogen. Die parietale Leberoberfläche zeigt Adhäsionen mit dem Peritoneum in einer Länge von 5-6 cm und einer Breite von 2-3 cm. Im großen Netz findet sich ein Blutkoagulum, das eine Größe von 1,5 x 2 x 6 cm aufweist.

3. Tier Nr. 152

Bei der Angiographie fällt eine deutliche Dilatation und Vergrößerung beider Herzkammern auf. Klinisch ist eine Tachykardie besonders auffällig. Todesursache: Akutes Herz- und Kreislaufversagen mit spontanem postoperativem Herzstillstand 3 h p. inf. Bei der Sektion zeigt der Herzmuskel diffus verteilte subepikardiale Blutungen. Sowohl Bicusbidalklappen als auch Tricusbidalklappen sind insuffizient und mit Fibrinauflagerungen bedeckt. Weiterhin fällt eine beiderseitige, ausgeprägte Ventrikeldilatation auf.

4. Tier Nr. 142

Die Kanülierung der A. femoralis erweist sich als schwierig. Es kommt zu einem größeren Blutverlust. Es wird Plasmaexpander infundiert. Nach der intraarteriellen Infusion wird eine Blutung aus der rechten A. femoralis-Punktionswunde vermutet. Bei der anschließenden Präparation kann kein spezieller Operationsfehler festgestellt werden.

Aufgrund des schlechten Allgemeinbefindens wird das Tier eingeschläfert. Nach Eröffnung des Abdomens werden ca. 300-400 ml rote, dünnflüssige, koagelfreie Flüssigkeit abgesaugt. Magen, Milz, Leber, Nieren und Herz weisen diffuse, petechiale Blutungen (subserös und subendothelial) auf. Das Pankreas fällt durch diffuse, hämorrhagische Bezirke in Corpus und Lobi auf. Duodenum, Jejunum, Ileum und Colon weisen keine Veränderungen auf. Auffallend ist, daß auch nach 1 h das Blut in der Absaugvorrichtung nicht gerinnt.

5. Tiere mit den Nummern 265, 158, 147, 223 und 237

Bei diesen Schweinen werden nach Euthanasie am 7. Tag p. Op. zahlreiche Fibrinfäden auf der Leberoberfläche beobachtet.

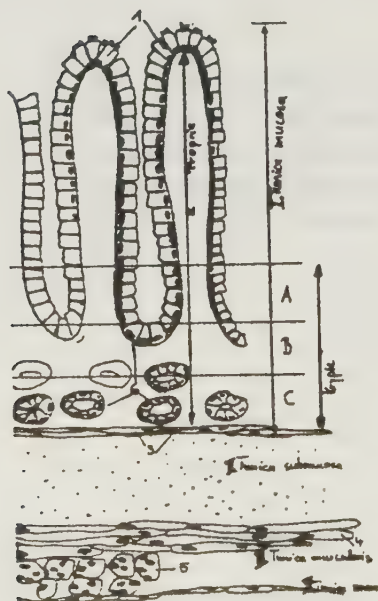
4.2.3. Kontrolltiere ohne H-G-I-P bzw. H-G-I-I

Die Tiere mit den Nummern 280, 285, 287, 290 und 291 bilden die Kontrollgruppe. Die Organe dieser klinisch gesund erscheinender Tiere waren sowohl pathologisch-anatomisch als auch pathohistologisch o.b.B..

4.3. Histopathologische Befunde

In diesem Abschnitt werden nur die histologisch auffälligen bzw. veränderten Befunde der untersuchten Gewebe detailliert beschrieben. Nicht aufgelistete Gewebs- und Zellstrukturen werden bei der histopathologischen Befunderhebung als physiologisch (o.b.B.) gewertet. Die bei der Sektion festgestellten pathologisch-anatomischen Lungen- und Herzbefunde werden nicht histologisch verifiziert. Die untersuchten Nierenbiopsien zeigen keine pathologischen Veränderungen.

Schematischer Wandaufbau des Dünndarms zum allgemeinen Verständnis der histologischen Befunderhebung.



I. Tunica mucosa

1. Lamina epithelialis
 2. Lamina propria
 3. Lamina muscularis
- } mucosae

II. Tunica submucosa

III. Tunica muscularis

IV. Tunica serosa

1. Zottenepithel-Oberflächenepithel
6. Kryptenepithel = Drüsenepithel

- A. oberes Drittel
 - B. mittleres Drittel
 - C. unteres Drittel (= basales Drittel)
- } der Krypte

4.3.1. H-G-I-P-Tiere

1. Tier Nr. 510, 31 kg KGW, ♀, 3 mg 5-FUDR/kg KGW, 7 Tage p.p. (Tabelle 6: Gruppe 1 A)

I. Magen

Die Tunica mucosa und submucosa sind o.b.B.

In der Lamina subserosa sind zahlreiche Zellen des M-P-S erkennbar. Die Subserosa ist fibrozyten- und fibroblastenreich.

II. Duodenum

Das untersuchte Gewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen.

III. Jejunum

Das untersuchte Gewebe ist o.b.B.

IV. Ileum

Die Tunica mucosa ist o.b.B. In den Lymphknötchen der Tunica submucosa werden vereinzelt Zellnekrosen (Karyorhexis) und Infiltrationen des M-P-S beobachtet. Auf der unveränderten Tunica serosa lagert ein zellreiches Granulationsgewebe.

V. Colon

Das Epithel der Mucosa ist vollständig erhalten. Die Propria ist hyperämisiert. Tunica submucosa, muscularis und serosa sind o.b.B.

VI. Leber

Zentralvenen und Sinuskapillaren sind o.b.B. Zentrolobulär werden vereinzelt neutrophile Granulozyten und

zelluläre Infiltrate (M-P-S) beobachtet. In den Läppchen werden einige hämorrhagische Areale festgestellt.

VII. Milz

Das gesamte Milzgewebe zeigt eine vermehrte Hyperämisierung. Das übrige Milzgewebe ist o.b.B.

VIII. Pankreas

Das untersuchte Pankreasgewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen.

IX. Lymphknoten

Das untersuchte Lymphknotengewebe ist o.b.B..

2. Tier Nr. 517, 24 kg KGW, ♀, 3 mg 5-FUDR/kg KGW, 8 h p.p.
(Tabelle 6: Gruppe 1 A)

I. Magen

Das Oberflächenepithel ist in vollem Umfang erhalten. Subepithelial ist die Propria durch Hyperämie der Kapillaren und vereinzelte hämorrhagische Bezirke charakterisiert. In der Submucosa wird ein geringgradiges Ödem beobachtet. Die Lymphfollikel weisen Karyorhexis in ihrem Zentrum auf. Die Tunica muscularis zeigt ein Ödem in den gefäßführenden Bindegewebslagern. Die Tunica serosa ist o.b.B..

II. Duodenum

Die Zotten sind erhalten, ihre Epithelien zeigen unterschiedliche Stadien des Zellunterganges oder völlige Zerstörung und Ablösung. Die Nekrose reicht bis in die basale Zone der Propria, die von Granulozyten überflutet ist. Die Gefäße sind hyperämisch. Die Submucosa ist ödematisiert und das Ödem setzt sich auch in den Drüsenpaketen der Glandulae duodenales fort. Zwischen die Muskelfibrillen der Tunica muscularis sind eosinophile und neutrophile Granulozyten eingewandert. Auch in der Lamina subserosa werden zahlreiche granulozytäre Infiltrate beobachtet. Das Deckepithel der Tunica serosa ist zerstört.

III. Jejunum

Das Oberflächenepithel ist vollständig zerstört. In den atrophierten, stark nekrotisch veränderten Zotten (Karyorhexis) herrscht ein auffälliger Zellreichtum. Die Nekrose reicht bis in die Kryptenepithelien. Die Submucosa ist ödematisiert. In den ödematös aufgelockerten intermusculären Bindegewebslagern sind zahlreiche eosinophile Granulozyten anzutreffen. Die Lamina subserosa zeigt ein Ödem und eine deutliche granulozytäre Infiltration (eosinophil und neutrophil).

IV. Ileum

Die Zotten sind nur rudimentär erhalten, ihr Epithel vollständig zerstört und abgelöst. In der Propria fällt Zelluntergang auf, der sich bis in die Kryptenepithelien erstreckt. Die Propria wird von einer Vielzahl von neutrophilen Granulozyten infiltriert. Die Tunica submucosa

zeichnet sich durch eine geringgradige Ödematisierung und Karyorhexis in den lymphatischen Einrichtungen aus. In den Lymphfollikeln phagozytieren Makrophagen zugrundegegangenes Zellmaterial. Das Ödem hat sich auch in der Tunica muscularis manifestiert; den gleichen Befund erkennt man in der Lamina subserosa. In Tunica muscularis und serosa ist eine deutliche eosinophile Granulozyteninfiltration zu verzeichnen.

V. Colon

Die Zellen des Oberflächenepithels zeigen erste nekrobiotische Veränderungen (Zelle abgeflacht, blasiges Zytoplasma, Chromatinschollen des Kerns zerstückelt). Subepithelial werden zugrundegegangenes Zellmaterial und Kernpyknosen beobachtet. Die Kryptenepithelien sind o.b.B.. In der Submucosa wird ein leichtes Ödem beobachtet. Die Tunica serosa zeigt subserös die gleichen Veränderungen.

VI. Leber

Zentralvenen und Sinuskapillaren sind blutgefüllt. Im interlobulären Gewebe manifestiert sich eine mäßige Granulozyteninfiltration. Zentrolobulär werden Hyperämie, Abkuglung und Kernwandhyperchromatose der Hepatozyten beobachtet. An den Stellen mit degenerativen Veränderungen ist eine Granulozytenmigration (eosinophile) signifikant. Die Nekrosen werden überwiegend im zentralen Läppchenbereich registriert.

VII. Milz

Kapsel, Trabekel, Markstränge und Randsinus sind o.b.B. Die Lymphfollikel wirken zentral aufgehellet. Dort ist eine Verarmung an lymphatischen Zellen deutlich. Auch finden sich im Zentrum der Follikel nekrotische Veränderungen (Karyorhexis).

VIII. Pankreas

Das exokrine Drüsengewebe zeigt degenerative, nekrotische Veränderungen im Sinne einer Azinolyse. Bei der Betrachtung der endokrinen Pankreasinseln gewinnt man den Eindruck einer Reduktion an Langerhansschen Inseln.

IX. Lymphknoten

Die Struktur dieser Organe ist vollständig erhalten. In den Lymphfollikeln werden vereinzelt zentral nekrotische Veränderungen (Karyorhexis) festgestellt. Auch wird ein paratrabekuläres Ödem deutlich.

3. Tier Nr. 534, 32 kg KGW, ♂, 3 mg 5-FUDR/kg KGW, 7 Tage p.p.
(Tabelle 6: Gruppe 1 A)

I. Magen

Die Tunica mucosa ist o.b.B. Vereinzelt werden nekrotische Veränderungen (Karyorhexis) in den Lymphknötchen der Submucosa beobachtet. Tunica muscularis und Serosa sind o.b.B.

II. Duodenum

Die Tunica mucosa ist o.b.B.. In der Submucosa phagozytieren Makrophagen nekrotisches Zellmaterial der vereinzelt karyorhektischen Lymphknötchen. Die Tunica muscularis ist o.b.B.. Die Lamina subserosa erscheint geringgradig aufgelockert und von Zellen des Monozytären-Phagozyten-Systems (M-P-S) infiltriert.

III. Jejunum

Tunica mucosa, submucosa und muscularis sind o.b.B.. Die Tunica serosa ist aufgelockert und geringgradig zellulär (M-P-S) infiltriert.

IV. Ileum

Die Tunica serosa ist von aufgelockertem, neugebildetem fibroblasten- und fibrozytenreichem Material bedeckt. Das übrige Ileumgewebe ist o.b.B..

V. Colon

Das untersuchte Colongewebe zeigt keine sichtbaren pathologischen Veränderungen.

VI. Leber

Das untersuchte Lebergewebe ist o.b.B..

VII. Milz

Das Milzgewebe zeichnet sich durch eine hochgradige Hyperämisierung aus. Auf der Milzkapsel lagert ein sehr zellreiches Granulationsgewebe. Das übrige, untersuchte Milzgewebe ist o.b.B..

VIII. Pankreas

Im interlobulären Gewebe fällt eine deutliche Hyperämisierung auf. Das exokrine Drüsengewebe ist o.b.B.
In den Langerhansschen Inseln sieht man weite blutgefüllte Kapillaren.

IX. Lymphknoten

Das untersuchte Lymphknotengewebe ist o.b.B..

4. Tier Nr. 535, 35 kg KGW, ♂, 5 mg 5-FUDR/kg KGW, 7 Tage p.p.
(Tabelle 6: Gruppe 1 B)

I. Magen

Das Oberflächenepithel ist vollständig erhalten. Die Propria zeigt keine pathologischen Veränderungen. Die Tunica submucosa ist ödematös aufgelockert, ebenso die Bindegewebssepten der Tunica muscularis. Die Tunica serosa ist o.b.B..

II. Duodenum

Die Lamina epithelialis mucosae ist nur zum Teil vollständig erhalten. Zum Teil hat sie sich von den darunter liegenden Gewebsschichten abgelöst (Zottenspitzennekrosen). Die Gefäße der Propria sind hyperämisch, in den Zotten fallen Nester extravasaler Erythrozyten auf. Die Duodenaldrüsen sind o.b.B.. Die intermusculären Bindegewebssepten sind geringgradig ödematisiert, ebenso die Lamina subserosa. Ihre Gefäße sind blutreich. Vereinzelt sieht man hämorrhagische Areale. Die Tunica serosa ist o.b.B..

III. Jejunum

Die Zotten sind zum Teil völlig zerstört. Vorhandene Zotten weisen hochgradige nekrotische Veränderungen wie Karyolysis und Karyorhexis auf. Eine Vielzahl von Zellen des M-P-S infiltriert die Propria. Die Nekrose reicht bis in die basale Zone. Die Tunica submucosa ist durch ein geringgradiges Ödem gekennzeichnet. In der Tunica muscularis wird eine Auflockerung der gefäßführenden Bindegewebslager festgestellt. Die Lamina subserosa ist deutlich ödemisiert. Vereinzelt findet man hämorrhagische Areale und Gefäßhyperämie. Zelluläre Infiltrate (M-P-S) sind in die Subserosa eingewandert.

IV. Ileum

Die Lamina epithelialis mucosae ist vollständig erhalten. In der Propria finden sich eine Vielzahl von Zellen des M-P-S. Die Tunica submucosa zeigt keine sichtbaren pathologischen Veränderungen. Die Lamina subserosa ist aufgelockert und von Zellen des M-P-S infiltriert.

V. Colon

Das untersuchte Colongewebe ist o.b.B..

VI. Leber

Im interlobulären Gewebe findet man eine vermehrte zelluläre Infiltration (M-P-S). Die Hepatozyten sind wie die Sinusoide und Zentralvenen o.b.B.. Auch in den Läppchen stellen sich Rundzellinfiltrate in vermehrter Anzahl ein.

VII. Milz

Das gesamte Milzgewebe zeichnet sich durch eine hochgradige Hyperämisierung aus. Markstränge, Randsinus und die Lymphfollikel zeigen keine pathologischen Veränderungen.

VIII. Pankreas

Außer einer deutlichen Hyperämie der interlobulären Gefäße, zeigt das Pankreas keine Veränderungen..

IX. Lymphknoten

Das untersuchte Lymphknotengewebe ist o.b.B..

5. Tier Nr. 536, 35 Kg KGW, ♀, 5 mg 5-FUDR/kg KGW, 2 Tage p.p.
(Tabelle 6: Gruppe 1 B)

I. Magen

Das Oberflächenepithel ist nicht in allen Bezirken vollständig erhalten. Teilweise scheint es sich abzulösen. Die Magengrübchenepithelien sind o.b.B. Die Tunica submucosa ist deutlich ödematös aufgelockert. In den gefäßführenden Bindegewebslagern der Tunica muscularis hat sich ein Ödem manifestiert. Die Lamina subserosa ist ödematös verquollen, Zellen des M-P-S sowie neutrophile Granulozyten infiltrieren die Subserosa. Auf der Tunica serosa liegen zellreiche fibrinöse Auflagerungen.

II. Duodenum

Die nur noch rudimentär erhaltenen Zotten zeigen deutliche Zottenspitzennekrosen. Die Kryptenepithelien sind o.b.B., ebenso wie die Drüsenepithelien der Tunica submucosa. Tunica muscularis und serosa sind im Schnitt nicht getroffen.

III. Jejunum

Das Oberflächenepithel hat sich größtenteils abgelöst, und zeigt mehrfach beginnende degenerative Veränderungen der Epithelzellen. Die Lamina propria ist o.b.B.. Die Kryptenepithelien sind erhalten. Die Tunica submucosa ist geringgradig ödematisiert. In vorhandenen Lymphfollikeln sind nekrotische Veränderungen (Karyorhexis) und Makrophagen, die nekrotisches Zellmaterial phagozytieren, anzutreffen. In der Lamina muscularis externa kugeln sich vereinzelt Muskelzellen ab oder lösen sich auf (Zelllysis). Die Lamina subserosa zeigt ein geringgradiges Ödem, und

wird von neutrophilen Granulozyten infiltriert. Auf der erhaltenen Tunica serosa lagern unregelmäßig gestaltete Fibrinmassen und Erythrozyten.

IV. Ileum

Das Oberflächenepithel ist fast vollständig erhalten, zeigt jedoch Anzeichen einer beginnenden Degeneration. Vereinzelt wird in den Follikeln der Peyerschen Plaques Karyorhexis festgestellt. Auch sieht man Makrophagen, die nekrotisches Zellmaterial beinhalten. Die Tunica muscularis und -serosa sind o.b.B.

V. Colon

Im Lumen des Colon lagern große Massen von Blut und abgeschilferten Epithelzellen. Die Lamina epithelialis mucosae ist größtenteils erhalten. In den Kryptenepithelien werden Anzeichen einer Nekrobiose beobachtet (Karyopyknose). Die Tunica submucosa weist hyperämische Gefäße und Lymphknötchen mit nekrotischen Veränderungen (Karyorhexis) auf. Zellen des M-P-S infiltrierten Submucosa und Lymphfollikel. In den gefäßführenden Bindegewebslagern der Tunica muscularis wird ein Ödem deutlich. Die Lamina subserosa ist ebenfalls ödematisiert und sowohl monozytär (MPS) als auch granulozytär (neutrophil) infiltriert. Auch werden massive, unregelmäßig geformte Fibrinauflagerungen beobachtet.

VI. Leber

Vereinzelt werden in den Läppchen Infiltrationen durch Zellen des M-P-S beobachtet.

VII. Milz

Auffällig ist eine deutliche Hyperämie des Milzgewebes. In den Randsinus hat Blutresorption stattgefunden (Hämosiderinablagerung). Kapsel und Trabekel sind o.b.B..

VIII. Pankreas

Das Interstitium ist durch einige hämorrhagische Areale mit vereinzelter Granulozytenemigration charakterisiert. Im exokrinen Drüsengewebe ist eine Auflösung der Azinostruktur feststellbar. Die Zellgrenzen beginnen sich aufzulösen. Einige Läppchenareale zeigen beginnende degenerative Veränderungen (Karyopyknosen). Die endokrinen Pankreasinseln zeigen eine Auflösung ihrer Zellstruktur. Zum Teil sind karyopyknotische Veränderungen sichtbar.

IX. Lymphknoten

Das Lymphknotengewebe zeigt eine deutliche Hyperämie. Die Randsinus sind blutgefüllt. Im Zentrum der Lymphfollikel werden geringgradige nekrotische Veränderungen der Lymphozyten (Karyorhexis) sichtbar.

6. Tier Nr. 2., 32 kg KGW, ♂, 7 mg 5-FUDR/kg KGW, 24 h p.p.
(Tabelle 6: Gruppe 1 C)

I. Magen

Die Lamina epithelialis mucosae ist gänzlich zerstört. Die gesamte Propria zeigt eine massive Hämorrhagie. Der Bereich der Haupt- und Belegzellen befindet sich in totaler Nekrose (Karyorhexis, Karyolysis und Zelllysis). In der Tunica submucosa ist ein massives Ödem anzutreffen.

Die Tunica muscularis zeigt eine starke ödematöse Verquellung. Auf der Tunica serosa lagern weitreichende, unregelmäßig gestaltete Fibrinmassen, die von eosinophilen und neutrophilen Granulozyten infiltriert werden.

II. Duodenum

Das Oberflächenepithel ist zerstört. Die Zotten, die nur rudimentär erhalten sind, befinden sich im Stadium totaler Nekrose. Die Propria, die massiv hämorrhagisch infiltriert ist, wird von karyopyknotischen und karyorhektischen Zellen und nekrotischem Zellmaterial ausgefüllt. Die Nekrose setzt sich bis in die Drüsenzellen der Glandulae duodenales fort. Die zum Teil noch erhaltenen Drüsenlumina sind sekretgefüllt. In der Tunica submucosa zeigt sich ein deutliches Ödem und einige hämorrhagische Areale. Die Lamina muscularis externa ist ebenfalls ödematös verquollen. Der Muskelzellverband befindet sich im Stadium der Auflösung. Die aufgelockerte, hyperämisierte Subserosa ist mit fibrinösen Auflagerungen bedeckt und wird von zahlreichen Granulozyten infiltriert. Das Deckepithel der Tunica serosa ist zerstört.

III. Jejunum

Die Lamina epithelialis mucosae ist zerstört. Die massiven Nekrosen reichen bis in die basalen Bereiche der Propria, die massiv hämorrhagisch infiltriert ist. Die Lamina muscularis mucosae ist o.b.B.. In der Tunica submucosa trifft man auf deutliche Hämorrhagien und hyperämisierte Gefäße. Ein Ödem hat die Submucosa aufgelockert und die Muskelfibrillen der Tunica muscularis auseinandergedrängt. Die Muskelzellen zeigen deutliche nekrotische Veränderungen (Karyorhexis). Die Subserosa ist von einer Vielzahl von neutrophilen Granulozyten infiltriert und ödematös aufgelockert. Das Deckepithel der Tunica serosa ist zerstört.

IV. Ileum

Das Oberflächenepithel ist nur noch teilweise in den Krypten erhalten, ansonsten hat es sich größtenteils abgelöst. Subepithelial ist die Propria ödematös aufge-lockert. Die Tunica submucosa weist geringgradige öde-matöse Verquellungen auf. Nekrotische Veränderungen sind in den Lymphfollikeln (der Peyerschen Plaques) besonders auffällig. Die Lamina muscularis interna ist o.b.B.. Die gefäßführenden Bindegewebslager der Lamina muscularis externa sind geringgradig ödematös aufge-lockert. In die Subserosa sind einige neutrophile Granu-lozyten eingewandert.

V. Colon

Die Lamina epithelialis mucosae ist größtenteils voll-ständig erhalten. In einigen Bereichen werden geringe Epithelverluste beobachtet. Die Lamina propria und die Lamina muscularis mucosae sind o.b.B.. Die Tunica sub-mucosa ist durch ein geringgradiges submucöses Ödem gekennzeichnet. In die Bindegewebssepten der Tunica muscularis sind vermehrt neutrophile Granulozyten ein-gewandert. In der Lamina subserosa sind zahlreiche hämorrhagische Areale anzutreffen. In die weitreichenden Fibrin- und Erythrozytenauflagerungen sind eine große Anzahl von Granulozyten eingewandert.

VI. Leber

In den Läppchen wird eine massive Hyperämie beobachtet. Zentralvenen und Sinuskapillaren sind überaus blutreich. Zentrolobulär löst sich die Leberstruktur auf. Die Hepato-zyten zeigen massive nekrotische Veränderungen (Karyor-hexis, Karyolysis und Kernwandhyperchromatose). Das gesamte Organ weist eine vermehrte Granulozyteninfiltration auf.

VII. Milz

Die Struktur des Organs ist erhalten. Im gesamten Organ wird eine massive Hyperämie beobachtet. In den vereinzelt nekrotisch veränderten Lymphfollikeln (Karyorhexis) erkennt man phagozytierende Makrophagen. Die Randsinus sind blutgefüllt.

VIII. Pankreas

Das Interstitium weist ödematöse Auflockerung und hämorrhagische Areale auf. Das an das Interstitium angrenzende Drüsengewebe zeigt deutliche Hämorrhagien im exokrinen Teil. Es werden Parenchymnekrosen sowohl im exokrinen als auch im endokrinen Pankreasgewebe beobachtet. Auf der Tunica serosa des Pankreas findet man massive Fibrinauflagerungen. Sind exokrine Drüsenzellen noch erhalten, so haben sie sich abgekugelt.

IX. Lymphknoten

Kapsel und Trabekel zeigen keine pathologischen Veränderungen. Im gesamten Organ werden massive Nekrosen in allen lymphatischen Einrichtungen festgestellt (Karyorhexis und Karyorhexis). Die Innenstruktur des Lymphknotens beginnt sich aufzulösen.

7. Tier Nr. 12, 30 kg KGW, ♂, 7 mg 5-FUDR/kg KGW, 7 Tage p.p.
(Tabelle 6: Gruppe 1 C)

I. Magen

Die Lamina epithelialis mucosae weist zum Teil geringe Epithelverluste im oberen Drittel der Zellen auf. Subepithelial zeigt die Propria hyperämische Kapillaren, Tunica submucosa, muscularis und serosa sind o.b.B..

II. Duodenum

Das Duodenalgewebe ist o.b.B.

III. Jejunum

Das Oberflächenepithel ist vollständig erhalten, ebenso die Tunica submucosa und -muscularis. Die Subserosa ist von hyperämischen Kapillaren durchtränkt und deutlich zellulär (M-P-S) und granulozytär infiltriert. Die Tunica serosa wird von einem in Organisation befindlichen Granulationsgewebe bedeckt.

IV. Ileum

Das Oberflächenepithel hat sich abgelöst und/oder ist teilweise zerstört. In der Propria sind die basalen Gefäße hyperämisch. Die Tunica submucosa ist o.b.B.. Tunica muscularis und serosa sind im Schnitt nicht getroffen.

V. Colon

Aufgrund ungenügender Formalinfixation war eine pathohistologische Beurteilung des Colongewebes nicht möglich.

VI. Leber

Vereinzelt sind die Sinusoide und die Zentralvenen der Läppchen erweitert und blutgefüllt. In geringer Anzahl werden eingewanderte Granulozyten beobachtet. Das übrige Lebergewebe erscheint unverändert.

VII. Milz

Die Organstruktur ist unverändert. Das untersuchte Milz-

Die Tunica submucosa ist o.b.B.. Tunica muscularis und serosa zeigen keine pathologischen Veränderungen.

III. Jejunum

Die Zotten sind erhalten, ihre Epithelien zeigen keine pathologischen Veränderungen. Die Lamina propria ist o.b.B.. Im Zentrum der submucösen Lymphfollikel gewinnt man den Eindruck einer Verarmung an lymphatischen Zellen. Dort werden nekrotische Veränderungen der Lymphozyten (Karyorhexis) beobachtet. Makrophagen phagozytieren nekrotisches Zellmaterial. Die Lamina muscularis interna erscheint ödematös aufgelockert. In den Bindegewebssepten der Muskelfibrillen wandern neutrophile Granulozyten ein. Die Subserosa ist ebenfalls aufgelockert und von Zellen des M-P-S infiltriert. Daran schließt sich ein zellreiches, in Organisation befindliches Granulationsgewebe an. Hyperämische Kapillaren sind in dieses Gewebe eingesproßt.

IV. Ileum

Subepithelial weist die Propria hyperämische Gefäße auf. Auch die basalen Propriagefäße sind blutreich. In den Lymphfollikeln der Peyerschen Plaques werden vereinzelt phagozytierende Makrophagen beobachtet. Die Submucosagefäße sind hyperämisch. Die Subserosa enthält hyperämisierte Gefäße und ist sehr zellreich. Auf der Lamina subserosa lagert ein zellreiches organisiertes, hyperämisches Granulationsgewebe. Zahlreiche neutrophile und eosinophile Granulozyten sind eingewandert.

gewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen. Die Milzkapsel wird zum Teil von einem in Organisation befindlichen Granulationsgewebe bedeckt (Adhäsionen mit der Laprarotomiewunde).

VIII. Pankreas

Das Interstitium und das exokrine Drüsengewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen. Die Kapillaren der endokrinen Pankreasinseln sind hyperämisch.

IX. Lymphknoten

Die Organstruktur ist erhalten. In den Lymphfollikeln zeigen sich vereinzelt nekrotische Veränderungen (Karyorhexis). Makrophagen phagozytieren abgestorbenes Zellmaterial.

8. Tier Nr. 28, 31 kg KGW, ♀, 7 mg 5-FUDR/kg KGW, 7 Tage p.p. (Tabelle 6: Gruppe 1 C)

I. Magen

Das Oberflächenepithel ist vollständig erhalten. Die Lamina propria zeigt keine pathologischen Veränderungen. Die Tunica submucosa ist o.b.B., ebenso die Tunica muscularis. Die Tunica serosa ist von einigen Fibrinauflagerungen bedeckt. Die Subserosa ist geringgradig ödematös aufgelockert. In der Nähe der fibrinösen Auflagerungen sind zahlreiche zelluläre Infiltrate (M-P-S) zu finden.

II. Duodenum

Die Lamina epithelialis mucosae ist unverändert. Subepithelial weist die Propria vereinzelt Nester extravasaler Erythrozyten auf. Die Propriagefäße sind hyperämisch.

V. Colon

Das Oberflächenepithel ist vollständig erhalten. Subepithelial sind die Kapillaren der Propria hyperämisch. Die Submucosagefäße sind sehr blutreich. Vereinzelt werden in den Lymphfollikeln der Submucosa phagozytierende Makrophagen beobachtet. Die Tunica muscularis ist o.b.B.. In der Lamina subserosa, die sehr zellreich erscheint, findet man zahlreiche hyperämisierte Gefäße. Diese Zellschicht wird von einem organisierten Granulationsgewebe bedeckt. Das Deckepithel der Tunica serosa ist zerstört.

VI. Leber

Im interlobulären Gewebe werden vereinzelt Ansammlungen von zellulären Infiltraten (M-P-S) beobachtet. In die Läppchen, deren Hepatozyten keine pathologischen Veränderungen aufweisen, sind vereinzelt neutrophile Granulozyten und Zellen des M-P-S eingewandert.

VII. Milz

In den Lymphfollikeln werden vereinzelt aufgehellte Zentren mit Lymphoblastenansammlungen geobachtet.

VIII. Pankreas

Die interlobulären Bindegewebsstraßen erscheinen verbreitert und ödematös aufgelockert. Die Kapillaren der Langerhansschen Inseln sind weitgestellt und hyperämisch.

IX. Lymphknoten

In den Randsinus sind Ansammlungen von Hämosiderin zu sehen. Kapsel und Trabekel sind o.b.B.. In den Lymphfollikeln erkennt man Makrophagen, die nekrotisches Zellmaterial phagozytieren.

/

9. Tier Nr. 40, 31 kg, ♂, 7 mg 5-FUDR/kg KGW, 4 Tage p.p.
(Tabelle 6: Gruppe 1 C)

I. Magen

Das Oberflächenepithel ist vollständig erhalten. Die subepithelialen Kapillaren sind erweitert und hyperämisch. Die Haupt- und Belegzellen der Propria sind o.b.B.. Die Gefäße der Tunica submucosa sind blutgefüllt. Die Subserosa weist zahlreiche unregelmäßig gestaltete Fibrinauflagerungen auf, ihre Kapillaren sind hyperämisch. Eine Vielzahl von neutrophilen Granulozyten und Zellen des M-P-S infiltrieren die Subserosa.

II. Duodenum

Die Lamina epithelialis mucosae befindet sich im Stadium der Ablösung von den obersten Propriazellschichten. Die Zottenspitzen weisen Zellnekrosen auf. Teilweise hat sich die Lamina epithelialis mucosae bis in die basalen Krypten abgelöst. Subepithelial sind hyperämische Kapillaren und hämorrhagische Areale anzutreffen. Die Propria ist von Zellen des M-P-S und von neutrophilen Granulozyten infiltriert. Das Deckepithel der Tunica serosa ist teilweise zerstört.

III. Jejunum

Das Oberflächenepithel ist vollständig erhalten. Subepithelial weist die Propria hyperämisierte Kapillaren auf. Die Gefäße der Tunica submucosa sind ebenfalls blutgefüllt. Die Subserosa ist ödematös aufgelockert. Auf der Tunica serosa werden unregelmäßig gestaltete Fibrinauflagerungen beobachtet. In der Subserosa findet

man hyperämische Gefäße und eine geringgradige Infiltration mit neutrophilen Granulozyten und Zellen des M-P-S.

IV. Ileum

Auf dem vollständig erhaltenen Oberflächenepithel lagern große Massen von zugrundegegangenen, abgeschilfert Epithelzellen und im Abbau befindliche Erythrozyten. In der Propria fallen deutlich hyper-misierte Gefäße, zelluläre Infiltrationen (M-P-S) und neutrophile Granulozyten auf. Im Zentrum der Lymphfollikel der Peyerschen Plaques werden nekrotische Veränderungen (Karyorhexis) beobachtet. Makrophagen phagozytieren nekrotisches Zellmaterial. Die Gefäße der Tunica submucosa sind deutlich hyperämisch. Die Subserosa ist aufgelockert, weist eine ausgeprägte Hyperämie auf und ist von zahlreichen zellulären (M-P-S) und granulozytären Infiltraten durchsetzt. Das Deckepithel der Tunica serosa ist zerstört.

V. Colon

Das Oberflächenepithel löst sich stellenweise ab. Das Epithel der Krypten ist unverändert. In den Gefäßen der Propria herrscht Hyperämie. Die Arteriolen und Venolen der Tunica submucosa sind erweitert und blutgefüllt. In der Subserosa werden unregelmäßig gestaltete fibrinöse Einlagerungen, die von zahlreichen hyperämischen Kapillaren durchzogen werden, angetroffen. Zahlreiche neutrophile Granulozyten wandern in diesen Zellverband ein.

VI. Leber

Zentralvenen und Sinuskapillaren sind erweitert und blutgefüllt, ebenso die Venen des interlobulären Gewebes. Die

Läppchen werden von zellulären Infiltraten (M-P-S) durchsetzt. Neutrophile Granulozyten sind in geringer Anzahl eingewandert.

VII. Milz

Auf der Milzkapsel werden einige wenige unregelmäßig geformte fibrinöse Auflagerungen beobachtet. Im gesamten Organ fällt eine deutliche Hyperämie auf. Die Gefäße sind erweitert und blutgefüllt. In den Lymphfollikeln sind zentral nekrotische Veränderungen (Karyorhexis) zu sehen. Daneben sieht man eine gesteigerte Lymphoblastenaktivität.

VIII. Pankreas

Das Pankreasgewebe war wegen ungenügender Formalinfixation nicht pathohistologisch auswertbar.

IX. Lymphknoten

Die Organstruktur ist erhalten. Kapsel und Trabekel sind o.b.B.. In einigen Lymphfollikeln werden vereinzelt nekrotische Veränderungen (Karyorhexis) festgestellt.

10. Tier Nr. 43, 25 kg KGW, ♂, 10 mg 5-FUDR/kg KGW, 8 h p.p. (Tabelle 6: Gruppe 1 D)

I. Magen

Die Lamina epithelialis mucosea ist vollständig erhalten. Die Propria weist subepithelial herdförmige hämorrhagische Bezirke auf. Die Haupt- und Belegzellen der Fundusdrüsenregion sind o.b.B.. Die Tunica submucosa ist geringgradig ödematös aufgelockert und hämorrhagisch

infiltriert. Die intermuskulären Bindegewebslager der Lamina muscularis interna zeigen ödematöse Auflockerung. In diesen Bereich sind eosinophile und neutrophile Granulozyten eingewandert. Die Subserosa zeigt hämorrhagische Areale und wird von zahlreichen eosinophilen Granulozyten infiltriert. Die subserösen Kapillaren sind hyperämisch. Das Deckepithel ist weitgehend zerstört. Auf der Subserosa lagern Fibrin und teilweise zugrundegegangenes Zellmaterial.

II. Duodenum

Das Oberflächenepithel ist weitgehend erhalten. Die subepithelialen Propriakapillaren und die basalen Propriagefäße sind hyperämisch. Die Propria wird monozytär (M-P-S) und granulozytär infiltriert. Die Kryptenepithelien sind o.b.B., ebenso die Glandulae duodenales der Tunica submucosa. In den Lymphfollikeln der Tunica submucosa werden degenerative Veränderungen (Karyorhexis) festgestellt. Auf der Tunica serosa lagern unregelmäßig geformte Fibrinmassen.

III. Jejunum

Die Lamina epithelialis mucosae ist vollständig erhalten. In der Propria sind hämorrhagische Areale anzutreffen. Die Kryptenepithelien sind o.b.B. Die Tunica submucosa ist deutlich hämorrhagisch infiltriert, die Gefäße blutgefüllt. Die Tunica muscularis ist ebenfalls stark hämorrhagisch infiltriert. Die Tunica serosa ist o.b.B..

IV. Ileum

Das Oberflächenepithel ist weitgehend erhalten, teilweise an einigen Stellen unterbrochen. In der Propria sind

subepithelial deutliche hämorrhagische Bezirke anzutreffen. Die Gefäße der Tunica submucosa sind hyperämisch. Die Lymphfollikel der Peyerschen Plaques zeigen zentral Karyorhexis und Karyolysis. In der Subserosa findet man Ansammlungen von neutrophilen Granulozyten, die Subserosagefäße sind hyperämisch.

V. Colon

Das Oberflächenepithel ist zwar noch vollständig erhalten, beginnt sich aber von den obersten Zellschichten abzulösen. In der gesamten Propria werden zahlreiche hämorrhagische Bezirke sichtbar. Die subepithelialen Kapillaren und die basalen Propriagefäße erscheinen hyperämisch. Die Kryptenepithelien sind vollständig erhalten. Die Gefäße der Tunica submucosa sind blutgefüllt. Tunica muscularis und -serosa sind o.b.B..

VI. Leber

Die Sinuskapillaren sind deutlich erweitert. Die Hepatozyten zeigen keine pathologischen Veränderungen. In den Läppchen werden eingewanderte neutrophile Granulozyten beobachtet.

VII. Milz

Die Organstruktur ist erhalten. Kapsel und Trabekel zeigen keine pathologischen Veränderungen. Im gesamten Organ herrscht eine deutliche Hyperämie. Im Zentrum der Lymphfollikel werden deutliche nekrotische Veränderungen (Karyorhexis) beobachtet.

VIII. Pankreas

Das Interstitium ist ödematös verbreitert und hyperämisiert. Das exokrine Drüsengewebe ist o.b.B.. Die Kapillaren der Langerhansschen Inseln sind hyperämisch.

IX. Lymphknoten

Im gesamten Organ ist eine deutliche Hyperämie festzustellen, die besonders deutlich in den Randsinus hervortritt. Im Zentrum der Lymphfollikel wird Karyorhexis beobachtet.

11. Tier Nr. 46, 47 kg KGW, ♂, 10 mg 5-FUDR/kg KGW, 2 Tage p.p.
(Tabelle 6: Gruppe 1 D)

I. Magen

Die Lamina epithelialis mucosae ist größtenteils erhalten, zum Teil löst sie sich von darunter liegenden Gewebsschichten ab. Subepithelial finden sich zahlreiche hämorrhagische Bezirke in der Propria. Die Tunica submucosa wird von zahlreichen Granulozyten infiltriert. Die Tunica muscularis ist o.b.B.. Die Gefäße der Lamina subserosa sind hyperämisch. Ebenso weist die Subserosa zahlreiche hämorrhagische Areale auf. Sie ist von neutrophilen Granulozyten und Zellen des M-P-S infiltriert. Auf der Tunica serosa werden unregelmäßig geformte Fibrinauflagerungen beobachtet.

II. Duodenum

Das Oberflächenepithel ist vollständig erhalten. Subepithelial sind hyperämische Kapillaren sichtbar. Die

Propriagefäße sind ebenfalls hyperämisch, genauso wie die Gefäße der Tunica submucosa. Tunica muscularis und -serosa sind o.b.B..

III. Jejunum

Die Lamina epithelialis mucosae ist vollständig erhalten. In der Propria sind die subepithelialen Kapillaren hyperämisch. In der Tunica submucosa sind die Gefäße erweitert und blutreich. Auf der Tunica serosa liegen fibrinösen Auflagerungen, in die Granulozyten eingewandert sind. In der Subserosa sind die Kapillaren hyperämisch.

IV. Ileum

Das Oberflächenepithel ist zum Teil zerstört. In einigen Bereichen löst sie sich von den darunterliegenden Zellschichten ab. In diesen Arealen sind herdförmige hämorrhagische Bezirke und mittelgradige Infiltrationen von M-P-S Zellen und Granulozyten zu beobachten. Die Tunica muscularis ist o.b.B., die Tunica serosa ebenso.

V. Colon

Die Lamina epithelialis mucosae ist vollständig erhalten. In der Propria sind die Gefäße der Tunica submucosa, die sonst unverändert erscheint, blutreich. In der aufgelockerten Subserosa werden hyperämische Venolen und Arteriolen sowie weitreichende Hämorrhagien festgestellt. Massive Infiltrationen durch Zellen des M-P-S und durch neutrophile Granulozyten werden ebenso beobachtet.

VI. Leber

Die Zentralvenen sind erweitert aber blutleer. Die Sinuskapillaren sind mäßig blutgefüllt. Im interlobulären

Gewebe fallen Herde von Zellen des M-P-S auf. Die Hepatozyten sind o.b.B..

VII. Milz

Auf der Milzkapsel werden unregelmäßig geformte, fibrinöse Auflagerungen festgestellt. Die Trabekelgefäße sind hyperämisch. Im gesamten Milzgewebe wird eine hochgradige Hyperämisierung deutlich. Im Zentrum der Follikel werden neben einer Reduktion der Lymphozyten signifikante nekrotische Veränderungen (Karyorhexis) festgestellt. Makrophagen phagozytieren nekrotisches Zellmaterial.

VIII. Pankreas

Das Interstitium ist ödematös verbreitert und hyperämisiert. Das exokrine Drüsengewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen. Die Kapillaren der Langerhansschen Inseln sind hyperämisch.

IX. Lymphknoten

Die Organstruktur ist erhalten. Kapsel und Trabekel sind o.b.B. Im Zentrum der Lymphfollikel gewinnt man den Eindruck einer Verarmung an lymphatischen Zellen. Vereinzelt werden nekrobiotische Veränderungen der Lymphozyten sichtbar.

12. Tier Nr. 51, 34 kg KGW, ♂, 10 mg 5-FUDR/kg KGW, 3 h p.p.
(Tabelle 6: Gruppe 1 D)

I. Magen

Wegen ungenügender Formalinfixation war eine pathohistologische Beurteilung nicht möglich.

II. Duodenum

Die Lamina epithelialis mucosae ist vollständig zerstört. Das Lumen des Magens wird von einer Vielzahl abgeschilfter Epithelzellen ausgefüllt. Die nur noch rudimentär erhaltenen Zotten sind massiv hämorrhagisch und von eosinophilen Granulozyten, infiltriert. Alle Formen des Zellunterganges sind anzutreffen. Die Zellnekrosen reichen bis in die basale Kryptenzone. Die Tunica submucosa ist ebenfalls massiv von Granulozyten infiltriert. Die Gefäße der Submucosa sind hyperämisch. Die Lamina muscularis externa ist durch eine hochakute Schädigung der Muskelzellen gekennzeichnet. Dort werden zugrundegegangene Muskelzellen und zahlreiche Granulozyten beobachtet. Die Lamina subserosa ist ödematisiert und aufgelockert und enthält nekrotisches Zellmaterial. In der Subserosa sind zahlreiche eosinophile und neutrophile Granulozyten eingewandert. Die Tunica serosa ist vollständig zerstört.

III. Jejunum

Das Oberflächenepithel ist weitgehend zerstört. Nur im basalen Kryptenbereich ist das Zottenepithel noch erhalten. Die Kapillaren der erhaltenen Zotten sind hyperämisch. In der gesamten Propria fallen Nester extravasaler Erythrozyten auf. Die Gefäße der Tunica submucosa und der Tunica muscularis sind blutgefüllt. In der Lamina subserosa fallen zahlreiche hämorrhagische Bezirke auf. Das Deckepithel der Tunica serosa ist weitgehend zerstört. Vereinzelt wandern eosinophile Granulozyten ein.

IV. Ileum

Die Lamina epithelialis mucosae der Zottenspitzen ist weitgehend zerstört. Subepithelial ist in der Propria vermehrte Hämorrhagie vorzufinden. Die Kryptenepithelien sind erhalten. Die Gefäße der Tunica submucosa sind geringgradig hyperämisiert. In den Lymphfollikeln der Peyerschen Plaques sind zentral nekrobiotische Prozesse (Karyopyknose) signifikant. Auch scheint die Anzahl der Lymphozyten reduziert zu sein. Die Tunica muscularis ist o.b.B.. In der Subserosa sind die Gefäße blutgefüllt. Daneben fallen einige Nester extravasaler Erythrozyten auf.

V. Colon

Das Oberflächenepithel ist weitgehend zerstört, zum Teil noch in den Krypten erhalten. In der Propria trifft man auf massive hämorrhagische Infiltrationen, ebenso in der Tunica submucosa. Beide Schichten sind von neutrophilen Granulozyten infiltriert. Die Tunica serosa hat sich von der Subserosa abgelöst.

VI. Leber

Die Zentralvenen und Sinuskapillaren sind deutlich erweitert und blutgefüllt. Im gesamten Läppchen wird eine geringgradige Hyperämie sichtbar. Zahlreiche Granulozyten sind ins Leberparenchym eingewandert.

VII. Milz

Die Organstruktur ist erhalten. Kapsel und Trabekel sind o.b.B.. Im gesamten Milzgewebe wird eine massive Hyperämie beobachtet. In den Lymphfollikeln tritt eine geringgradige Lymphozytenverarmung auf. Das übrige Milzgewebe erscheint unverändert.

VIII. Pankreas

Das untersuchte Pankreasgewebe ist unverändert.

IX. Lymphknoten

Die Organstruktur ist erhalten. Kapsel und Trabekel zeigen keine pathologischen Veränderungen. Die Randsinus befinden sich im Stadium der Blutresorption. Im gesamten Organ sind hämorrhagische Areale zu erkennen. Die Markstränge sind ödematös aufgelockert. In den Lymphfollikeln werden deutliche nekrotische Veränderungen (Karyorhexis) beobachtet. Man gewinnt den Eindruck einer Verarmung an lymphatischen Zellen.

4.3.2. H-G-I-I-Tiere

1. Tier Nr. 76, 37 kg KGW, ♀, 5 mg 5-FUDR/kg KGW,
7 Tage p. inf., Perfusor
(Tabelle 7: Gruppe 2 E)
und
2. Tier Nr. 210, 33 kg KGW, ♂, 5 mg 5-FUDR/kg KGW,
7 Tage p. inf., Perfusor
(Tabelle 7: Gruppe 2 E)

Die untersuchten Gewebe der beiden Tiere zeigen keine pathologischen Veränderungen.

Die nachfolgenden Tiere wurden alle mit 10 mg 5-FUDR/kg KGW infundiert. Bei allen Schweinen können keine pathologischen Veränderungen festgestellt werden.

3. Tier Nr. 86, 33 kg KGW, ♂, 7 Tage, Perfusor
(Tabelle 7: Gruppe 2 F)
4. Tier Nr. 147, 35 kg KGW, ♀, 7 Tage, Perfusor
(Tabelle 7: Gruppe 2 F)
5. Tier Nr. 158, 30 kg KGW, ♀, 7 Tage, Perfusor
(Tabelle 7: Gruppe 2 F)
6. Tier Nr. 201, 33 kg KGW, ♂, 7 Tage, Perfusor
(Tabelle 7: Gruppe 2 F)
7. Tier Nr. 218, 31 kg KGW, ♀, 7 Tage, Perfusor
(Tabelle 7: Gruppe 2 F)

8. Tier Nr. 224, 28 kg KGW, ♀, 7 Tage, Bolus
(Tabelle 7: Gruppe 2 F)
9. Tier Nr. 237, 41 kg KGW, ♀, 7 Tage, Bolus
(Tabelle 7: Gruppe 2 F)
10. Tier Nr. 223, 28 kg KGW, ♂, 7 Tage, Bolus
(Tabelle 7: Gruppe 2 F)
11. Tier Nr. 240, 30 kg KGW, ♀, 7 Tage, Bolus
(Tabelle 7: Gruppe 2 F)
12. Tier Nr. 241, 30 kg KGW, ♂, 7 Tage, Bolus
(Tabelle 7: Gruppe 2 F)
13. Tier Nr. 262, 28 kg KGW, ♂, 7 Tage, Bolus
(Tabelle 7: Gruppe 2 F)
14. Tier Nr. 267, 30 kg KGW, ♂, 7 Tage Bolus
(Tabelle 7: Gruppe 2 F)
15. Tier Nr. 64, 31 kg KGW, ♀, 7 Tage, Perfusor
(Tabelle 7: Gruppe 2 F)
16. Tier Nr. 152, 10mg 5-FUDR/kg KGW, 3 Std., Perfusor
(Tabelle 7: Gruppe 2 F)

I. Magen

Die Tunica mucosa ist o.b.B..Die Submucosa weist eine Ödematisierung und Auflockerung auf, die sich auch in den intermuskulären Bindegewebssepten der

Tunica muscularis fortsetzt. In Submucosa und Muscularis finden wir eine mäßige Granulozyteninfiltration (eosinophil und neutrophil). Die Tunica serosa ist o.b.B..

II. Duodenum

o.b.B.

III. Jejunum

o.b.B.

IV. Ileum

Die Tunica mucosa ist o.b.B.. In den Lymphfollikeln der Peyerschen Plaques werden zentral hochakute degenerative Schädigungen der Lymphozyten (beginnende Karyorhexis-Nekrobiose) festgestellt. Tunica muscularis und -serosa sind o.b.B..

V. Colon

o.b.B.

VI. Leber

Das untersuchte Lebergewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen.

VII. Milz

Die Organstruktur ist erhalten. Im Milzgewebe fällt eine mäßige Hyperämiesierung auf. In den Lymphfollikeln werden zentral hochakute nekrobiotische Veränderungen der Lymphozyten festgestellt (Karyorhexis).

VIII. Pankreas

Das Pankreasgewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen.

IX. Lymphknoten

Die Lymphfollikel des ansonsten unveränderten Lymphknotengewebes zeigen signifikante, hochakute nekrobiotische Schädigungen der zentral gelegenen Lymphozyten. Auch scheint die Anzahl der lymphatischen Zellen vermindert.

17. Tier Nr. 142, 15 mg 5-FUDR/kg KGW, 5 Std., Perfusor (Tabelle 7: Gruppe 2 F)

I. Magen

Alle Schichten des Magengewebes sind o.b.B..

II. Duodenum

Das Gewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen

III. Jejunum

Das Gewebe ist o.b.B..

IV. Ileum

Die Tunica mucosa ist o.b.B.. Die submucösen Lymphfollikel der Peyerschen Plaques zeigen zentral nekrotische Veränderungen (Karyorhexis). Tunica muscularis und Serosa sind o.b.B..

V. Colon

Alle Schichten des Colongewebes sind o.b.B..

VI. Leber

Das Lebergewebe ist o.b.B..

VII. Milz

In den Lymphfollikeln werden hochakute nekrotische Schädigungen der Lymphozyten (Karyorhexis) beobachtet. Das übrige Milzgewebe ist o.b.B..

VIII. Pankreas

Nur vereinzelt finden sich Lobuli, die sich im Stadium der akuten autodigestiven Pankreasnekrose befinden (Karyorhexis, Karyolysis). Das übrige Pankreasgewebe ist o.b.B..

IX. Lymphknoten

Die Lymphfollikel weisen hochakute, nekrotische Schädigungen der Lymphozyten, meist zentral gelegen, auf. Das übrige Lymphknotengewebe ist o.b.B..

18. Tier Nr. 244, 28 kg KGW, ♂, 15 mg 5-FUDR/kg KGW, 7 Tage, Bolus (Tabelle 7: Gruppe 2 G)

I. Magen

Das untersuchte Magengewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen.

II. Duodenum

Die untersuchten Gewebe sind o.b.B..

III. Jejunum

Die untersuchten Gewebe sind o.b.B..

IV. Ileum

Die Tunica mucosa ist o.b.B.. In den submucösen Lymphzentren der Peyerschen Plaques phagozytieren Makrophagen nekrotisches Zellmaterial (Karyorhexis). Die Tunica muscularis und -serosa sind o.b.B..

V. Colon

Die untersuchten Colongewebe sind o.b.B..

VI. Leber

Die untersuchten Lebergewebe sind o.b.B..

VII. Milz

Kapsel und Trabekel sind vollständig erhalten. Im gesamten Organ ist eine ausgedehnte hämorrhagische Parenchymnekrose in beginnender Organisation besonders auffällig (Zelldysis, Karyorhexis, Karyolysis). Ebenso ist eine deutliche Angiofibroblastenaktivität nachweisbar. Das Milzgewebe ist hochgradig hämorrhagisch infiltriert.

VIII. Pankreas

Das untersuchte Gewebe ist o.b.B..

IX. Lymphknoten

Im Zentrum der Lymphfollikel sind phagozytierende Makrophagen, die nekrotisches Zellmaterial beinhalten, erkennbar.

19. Tier Nr. 245, 26 kg KGW, ♀, 15 mg 5-FUDR/kg KGW, 7 Tage,
Bolus (Tabelle 7: Gruppe 2 G)

I. Magen

Die untersuchten Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

II. Duodenum

Die untersuchten Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

III. Jejunum

Die untersuchten Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

IV. Ileum

Die Veränderungen der Tunica submucosa entsprechen denen des Tieres Nr. 244. Tunica mucosa, muscularis und serosa sind o.b.B..

V. Colon

Das untersuchte Gewebe ist o.b.B..

VI. Leber

Das Lebergewebe zeigt keine sichtbaren pathologischen Veränderungen.

VII. Milz

Das Milzgewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen.

VIII. Pankreas

Das Pankreasgewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen.

IX. Lymphknoten

Vereinzelt werden in den Lymphzentren nekrotische Veränderungen (Karyorhexis) beobachtet. Zell- und Kerntrümmer werden von Makrophagen phagozytiert.

20. Tier Nr. 256, 30 kg KGW, , 15 mg 5-FUDR/kg KGW, 7 Tage Bolus (Tabelle 7: Gruppe 2 G)

I. Magen

Die Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

II. Duodenum

Die Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

III. Jejunum

Die Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

IV. Ileum

In den Lymphfollikeln der Peyerschen Plaques werden vereinzelt phagozytierende Makrophagen, die nekrotisches Zellmaterial beinhalten, beobachtet. Die übrigen Schichten des Ileums sind o.b.B..

V. Colon

Die Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

VI. Leber

Die Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

VII. Milz

Die Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

VIII. Pankreas

Die Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

IX. Lymphknoten

Die Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

21. Tier Nr. 265, 30 kg KGW, ♂, 15 mg 5-FUDR/kg KGW, 7 Tage, Bolus (Tabelle 7: Gruppe 2 G)

Der Befund der untersuchten Organe entspricht den Befunden des Tieres Nr. 256 (Nr. 20)

22. Tier Nr. 114, 26 kg KGW, ♀, 15 mg 5-FUDR/kg KGW, 7 Tage, Perfusor (Tabelle 7: Gruppe 2 G)

I. Magen

Die Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

II. Duodenum

Die Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

III. Jejunum

Die Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

IV. Ileum

In den Lymphknötchen der Peyerschen Plaques phagozytieren Makrophagen nekrotisches Zellmaterial (Karyorhexis).

Tunica mucosa, muscularis und serosa sind o.b.B.

V. Colon

Die Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

VI. Leber

Die Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

VII. Milz

Die Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

VIII. Pankreas

Die Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

IX. Lymphknoten

Die Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

23. Tier Nr. 272, 30 kg KGW, 15 mg 5-FUDR/kg KGW, ♂, 7 Tage, Perfusor (Tabelle 7: Gruppe 2 G)

I. Magen

Die aufgeführten Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

II. Duodenum

Die aufgeführten Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

III. Jejunum

Die aufgeführten Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

IV. Ileum

Die Tunica mucosa ist o.b.B.. In den Lymphzentren der Peyerschen Plaques stellen sich nekrotische Veränderungen (Karyorhexis) ein. Makrophagen phagozytieren nekrotisches Zellmaterial. Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

V. Colon

Die aufgeführten Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

VI. Leber

Die aufgeführten Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

VII. Milz

Die aufgeführten Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

VIII. Pankreas

Die aufgeführten Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

IX. Lymphknoten

Die aufgeführten Gewebe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

24. Tier Nr. 274, 30 kg KGW, 15 mg 5-FUDR/kg KGW, ♀, 7 Tage,
Perfusor (Tabelle 7: Gruppe 2 G)

I. Magen

Die untersuchten Gewebe zeigen keine Anzeichen von pathologischen Veränderungen.

II. Duodenum

Die untersuchten Gewebe zeigen keine Anzeichen von pathologischen Veränderungen.

III. Jejunum

Die untersuchten Gewebe zeigen keine Anzeichen von pathologischen Veränderungen.

IV. Ileum

Die Tunica mucosa ist o.b.B.. Die Lymphfollikel der submucösen Peyerschen Plaques zeigen eine mäßige Lymphozytenverarmung. Vereinzelt werden noch nekrotische Zelltrümmer von Makrophagen phagozytiert. Tunica muscularis und -serosa sind o.b.B..

V. Colon

Die untersuchten Gewebe zeigen keine Anzeichen von pathologischen Veränderungen.

VI. Leber

Die untersuchten Gewebe zeigen keine Anzeichen von pathologischen Veränderungen.

VII. Milz

Die untersuchten Gewebe zeigen keine Anzeichen von pathologischen Veränderungen.

VIII. Pankreas

Die untersuchten Gewebe zeigen keine Anzeichen von pathologischen Veränderungen.

XI. Lymphknoten

In den Lymphfollikeln werden vereinzelt degenerative Veränderungen (Karyorhexis) beobachtet. Zellen des M-P-S phagozytieren nekrotisches Zellmaterial.

25. Tier Nr. 273, 33 kg KGW, ♀, 15 mg 5-FUDR/kg KGW, 3 Tage
Perfusor (Tabelle 7: Gruppe 2 G)

I. Magen

Das Magengewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen.

II. Duodenum

Das Duodenalgewebe ist o.b.B..

III. Jejunum

Das Jejunalgewebe ist o.b.B..

IV. Ileum

Die Tunica muscularis ist o.b.B.. In den submucösen Lymphfollikeln der Peyerschen Plaques treten nekrotische Veränderungen (Karyorhexis) auf. Makrophagen phagozytieren nekrotisches Zellmaterial. Daneben ist eine mäßige Ver-

armung an lymphatischen Zellen zu sehen. Die Tunica muscularis und serosa sind o.b.B..

V. Colon

Die Tunica mucosa zeigt keine pathologischen Veränderungen. Die Lymphknötchen der Submucosa weisen vereinzelt zentral nekrotische Veränderungen (Karyorhexis) auf. Das zugrundegegangene Zellmaterial wird von Makrophagen phagozytiert. Tunica muscularis und -serosa sind o.b.B..

VI. Leber

Im Lebergewebe werden keine pathologischen Veränderungen festgestellt.

VII. Milz

Vereinzelt werden in den Lymphfollikeln nekrotische Veränderungen (Karyorhexis) beobachtet. Makrophagen beseitigen zugrundegegangenes Zellmaterial.

VIII. Pankreas

Das untersuchte Pankreasgewebe zeigt keine pathologischen Veränderungen.

IX. Lymphknoten

In den Lymphfollikeln der Lnn. jejunales werden vereinzelt degenerative Veränderungen (Karyorhexis) gefunden. Das übrige Lymphknotengewebe ist o.b.B..

4.3.3. Kontrolltiere (Tabelle 8: Gruppe H)

Die untersuchten Gewebe der Tiere mit den Nummern 280, 285, 287, 290 und 291 zeigen keine pathologischen Veränderungen (o.b.B.).

4.4. Tabellarische Darstellung der histopathologischen Befunde

Für den direkten Vergleich der pathohistologischen Veränderungen der H-G-I-P-Tiere mit den H-G-I-I-Tieren werden die Organbefunde in der Tabelle Nr. 6 und Tabelle Nr. 7 gegenübergestellt.

4.4.1. Erläuterungen zur Tabelle Nr. 6 und Tabelle Nr. 7

Mu. = Tunica mucosa

Sb. = Tunica submucosa

Ms. = Tunica muscularis

Se. = Tunica serosa

+ = im Lichtmikroskop sichtbare
pathohistologische Veränderungen

- = bei pathohistologischer Befunderhebung
als physiologisch (o.b.B.) gewertet.

Tabelle Nr. 6 : Tiere mit Hepato-Gastro-
Intestinaler-Perfusion-
H-G-I-P-Tiere

Tabelle Nr. 7 : Tiere mit Hepato-Gastro-
Intestinaler-Infusion-
H-G-I-I-Tiere

Tabelle 7

H-G-I-I - Tiere

2.

	Lfd.Nr. Nr. des Tier e	Magen			Duodenum			Jejunum			Ileum			Colon			M 1 2	H 1 2	Überle- bens- zeit Tg. =
		Mu.	Sb.	Ma.	Se.	Mu.	Sb.	Ma.	Se.	Mu.	Sb.	Ma.	Se.	Mu.	Sb.	Ma.	Se.		
Gruppe E 5mg FUDR/ kg KGW	13. 76	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7 d
	14. 210	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7 d
	15. 86	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7 d
	16. 147	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7 d
	17. 158	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7 d
	18. 201	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7 d
	19. 218	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7 d
	20. 224	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7 d
	21. 237	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7 d
	22. 223	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7 d
Gruppe F 10mg FUDR/ kg KGW	23. 240	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7 d
	24. 241	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7 d
	25. 262	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7 d
	26. 267	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7 d
	27. 64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7 d
	28. 152	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	3 h
	29. 142	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	5 h
	30. 244	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	7 d
	31. 245	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	7 d
	32. 256	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	7 d
Gruppe G 15mg FUDR/ kg KGW	33. 265	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	7 d
	34. 114	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	7 d
	35. 272	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	7 d
	36. 274	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	7 d
	37. 273	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	3 d

V. Diskussion

5.1. Diskussion zur regionalen Perfusion

Die Effektivität der Leberinfusion mit Chemotherapeutika gegenüber herkömmlichen Methoden wird von den verschiedenen Wissenschaftlern sehr unterschiedlich beurteilt. Piroth und Mitarbeiter (63) halten die arterielle transfemorale Infusionsbehandlung für eine zunehmend sinnvolle Behandlungsmodalität, bei der die Katheterplatzierung komplikationslos abläuft. In Übereinstimmung mit anderen Autoren (5, 10, 24) sehen Piroth et al. (63) im Vergleich zur systemischen Chemotherapie und unbehandelten Kontrollgruppen in der intraarteriellen Zytostatikatherapie eine sehr effektive und relativ wenig belastende Behandlung, die ein objektiv besseres Ansprechen sowie längere und weitgehend beschwerdefreie Überlebenszeit ermöglicht. Demgegenüber stehen die Ansichten von Schwartz et al. (73): sie halten die regionale intraarterielle Chemotherapie der systemischen Chemotherapie in bezug auf die Überlebenszeit nicht für überlegen. Sie beurteilen die Ansprechbarkeit als extrem variabel. Zudem korreliert die Leberarterieninfusion mit Chemotherapeutika stark mit toxischen Erscheinungen und erfordern eine umfassende Überwachung des Patienten. Auch Oliver und Shorb (61) erwarten mit steigender Überlebenszeit einen Anstieg der lokalen Komplikationen, da die lokale Toxizität von Dosis und Einwirkzeit abhängt.

Schwartz et al. (73) betrachten diesen Eingriff als Experiment solange kein signifikanter Vorteil demonstriert werden kann. Lange et al. (53) machen noch in Übereinstimmung mit Studien von Aigner (5) auf eine weitere Komplikation aufmerksam: Trotz hoher Ansprech-

raten sowohl bei Infusion als auch bei isolierter Perfusion der Leber allein, kommt es zu Lokalrezidiven der gastrointestinalen Tumoren, zur Peritonealkarzinose, und auch zu systemischer Metastasierung. Das extrahepatische gastrointestinale Verhalten der Karzinome läßt eine zusätzliche gastrointestinale Perfusion (Infusion) sinnvoll erscheinen. Die systemische Metastasierung und die Peritonealkarzinose können aber weiterhin nur mit systemischer Tumorthherapie angegangen werden. Mit der Chemotherapie erreicht man heute eine Verbesserung der Lebensqualität ohne dadurch allerdings die Lebenserwartung über die unbehandelten Tumorerkrankten erhöhen zu können.

Nach isolierter Leberperfusion liegt die mittlere Lebenserwartung eines in etwa gleich einzustufenden Patientenkollektivs mit ca. 8 Monaten höher als bei Patienten ohne Therapie. Allerdings scheint diese Indikation zur Behandlung bei extremer Lebervergrößerung bzw. fortgeschrittener Erkrankung in Frage gestellt, weil die überwiegende Zahl dieser Patienten von extrahepatischen Metastasen "überholt" werden.

Weiterhin muß festgestellt werden, daß die isolierte Perfusionsbehandlung, bedingt durch die hohen Zytostatikakonzentrationen, zwar kurzfristig von eindrucksvollen Regressionen gefolgt wird, trotzdem aber Rezidive innerhalb weniger Monate auftreten können. Aigner et al. (5) sehen als ideale Therapieform die Resektion, kombiniert mit isolierter Leberperfusion und nachfolgender Infusionstherapie in einem möglichst frühen Metastasierungsstadium an. Der tatsächliche Wert verschiedener Therapieformen kann aber nur festgestellt werden, wenn dem auch

eine exakte standardisierte Stadieneinteilung der Tumoren nach feststehenden Kriterien zugrunde liegt.

5.2. Diskussion der eigenen Untersuchungen

5.2.1. Zielsetzung

Ziel der gesamten Untersuchung ist es, zwei unterschiedliche Behandlungsmethoden von Tumoren und deren Tochtergeschwülsten im Magen - Darmtrakt und seinen Anhangsdrüsen für die Anwendung beim Menschen im Tierversuch zu vergleichen. Dabei kommen das Modell der Hepato- Gastro- Intestinale- Perfusion mit isoliertem extrakorporalem Kreislauf und erstmals das Projekt der Hepato- Gastro- Intestinalen- Infusion mittels selektiver Katheterplatzierung beim Schwein zur Anwendung. Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit besteht in einer mikromorphologischen Vergleichsstudie der pathohistologischen Veränderungen der per- bzw. infundierten Organe.

5.2.1. Überlebensquoten- bzw. zeiträume

Bei der Betrachtung der Überlebenszeit fällt ein sehr unterschiedliches Verteilungsmuster zwischen Gruppe 1 = H-G-I-P Tiere und Gruppe 2 = H-G-I-I Tiere auf.

In der Versuchsgruppe 1 müssen bis zu 8 Stunden p.p. 25 % der Tiere eingeschläfert werden, 33 % der Versuchstiere überleben 4 Tage lang und den angestrebten Überlebenszeitraum von 7 Tagen erreichen 41,7 % der Tiere.

Demgegenüber steht die Gruppe 2, in der nur 8 % der Versuchstiere in den ersten 8 h p.inf. euthanisiert werden müssen. 88 % der Schweine erreichen den gewünschten Überlebenszeitraum von 7 Tagen. 1 Tier, das sind 4 %,

wird nach 3 Tagen eingeschläfert, um einen 72 h Histologie- und Anatomiebefund zu erhalten, obwohl das gute Allgemeinbefinden einen 7-Tages-Überlebenszeitraum hätte erwarten lassen können. Weder in Gruppe 1 noch in Gruppe 2 stirbt ein Tier intra operationem bzw. muß intra operationem eingeschläfert werden.

Die Überlebenszeit der Versuchstiere hängt von folgenden drei Kriterien ab: erstens von der Operationstechnik bzw. von der Erfahrung des Operateurs, zweitens der 5-FUDR Dosierung und drittens von den Durchströmungsmethodik. Die deutlichen Unterschiede zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 lassen sich nicht auf Punkt 1. zurückführen, denn bei beiden Methoden ist die Operationstechnik voll ausgereift und der Operateur durch zahlreiche Vorversuche geübt. Das Schwein Nr. 517 H-G-I-P muß als Ausnahme gewertet werden. Es wird wegen einer dramatischen Verschlechterung des Allgemeinbefindens 8 h p.p. eingeschläfert. Bei der Obduktion wird eine Insuffizienz der A. coeliaca- Gefäßnaht festgestellt. Es liegt also ein Operationsfehler vor, der bei der Gefäßrekonstruktion auftritt und auf das zu geringe Gefäßkaliber des nur 24 kg schweren Tieres zurückzuführen ist. Die Überlebenszeit scheint weitgehend unabhängig von der Höhe der Zytostatikumdosierung zu sein, denn in Gruppe 2 überleben 88 % der Tiere gegenüber 41,7 % in Gruppe 1 7 Tage lang, obwohl die durchschnittliche Dosierung des 5-FUDR in Gruppe 2 (25 Tiere) mit 11,4 mg FUDR/ kg KGW gegenüber 6,4 mg FUDR/ kg KGW in Gruppe 1 (12 Tiere) fast doppelt so hoch bemessen ist.

Das läßt darauf schließen, daß die Überlebenszeit nur von der Methode an sich abhängt, und es zeigt sich,

daß sie bei der H-G-I-P wesentlicher ungünstiger erscheint.

Die H-G-I-P mit ekK stellt eine enorme Belastung für die perfundierten Organe dar, zum einen weil die O₂ - Versorgung während der Gefäßkanülierung und der Gefäßrekonstruktion nach der Perfusion nicht ausreichend gewährleistet ist. Dadurch kommt es im Gastrointestinaltrakt und seinen Anhangsdrüsen zu einer relativen Ischämie und Hypoxie, was auch von Weinhardt (79) bestätigt wird. Sindelar (66) berichtet bei der Gefäßkanülierung und der anschließenden Perfusion der Leber, daß es technisch schwierig ist, die Leberzirkulation exakt zu isolieren und die Leber bei gleichbleibender haemodynamischer Stabilität zu perfundieren. Dies wird unterstützt durch die Ergebnisse von Wissler (84), die pathohistologische Veränderungen der perfundierten Organe bei der H-G-I-P mit ekK ohne Zytostatikazugabe nachwies.

5.2.3. Histopathologische Veränderungen der per- bzw. infundierten Organe

5.2.3.1. Vergleich: 5mg 5-FUDR/kg KGW H-G-I-P - 5mg 5-FUDR/kg KGW H-G-I-I 7 Tage p. Op.

Beim direkten Vergleich der pathohistologischen Veränderungen der Organe der H-G-I-P- Tiere mit Tieren der H-G-I-I bei gleicher Dosierung, nämlich 5 mg 5-FUDR/kg KGW (Tier Nr. 535-H-G-I-P und Tier Nr. 210- H-G-I-I) kommt man zu folgenden Ergebnissen: Während bei der H-G-I-P Zottenkrosen, M-P-S- Infiltrationen, ödematöse Auflockerung der intermuskulären Bindegewebssepten des Jejunum, des Ileum und der Submucosa des Colon sowie

eine ausgeprägte Milzhyperämie auftreten, sind bei den Organen des H-G-I-I - Tieres keine sichtbaren pathologischen Veränderungen festzustellen.

5.2.3.2. Vergleich: 10 mg 5-FUDR/kg KGW H-G-I-P -
10 mg 5-FUDR/kg KGW H-G-I-I nach 3 h

Bei einer Dosierung von 10 mg 5-FUDR/kg KGW sind die Differenzen in pathohistologischer Sicht zwischen dem H-G-I-P - Tier Nr. 51 und dem H-G-I-I - Tier Nr. 152 noch gravierender. Die Mucosa von Duodenum, Jejunum, Ileum und Colon des Tieres Nr. 51 weist stärkste Gewebs- und Zellnekrosen auf, und zeigt deutliche hämorrhagische und granulozytäre Infiltrationen. In den lymphatischen Einrichtungen des Darmes wird beginnende Karyorhexis beobachtet. Die Serosen von Duodenum, Jejunum und Colon sind weitgehend zerstört. In der Milz und in den Lnn. jejunales ist Karyorhexis in den Lymphfollikeln ebenfalls nachweisbar. Dahingegen zeigen die Mucosa und Submucosa von Duodenum, Jejunum, Ileum und Colon der H-G-I-I - Tiere mit 10 mg 5-FUDR/kg KGW keine Nekrosen bzw. Hämmorrhagien. Nur in den Peyerschen Plaques des Ileum, in den Lymphfollikeln von Milz und den Lnn. jejunales werden auch nekrobiotische Schädigungen nachgewiesen. (Tier Nr. 152) Auch die hämorrhagischen Infiltrationen und die submucösen Gefäßhyperämien (Venolen) sind bei dem H-G-I-I - Tier Nr. 152 nicht nachweisbar.

Bei der Betrachtung der pathohistologischen Befunde wird ersichtlich, daß die Perfusionsmethode zu massiveren Schädigungen an den perfundierten Organen führt als die Infusionsmethode bei gleicher Dosierung mit 5-FUDR. Auch hier kann angenommen werden, daß die

deutlichen Unterschiede in der Zellschädigung auf die nicht zu verhindernde, temporäre Ischiämie während der Gefäßkanülierung und Gefäßnaht zurückzuführen sind. Dies deckt sich mit den Untersuchungen von Wissler (84).

5.2.3.3. Vergleich der pathohistologische Veränderungen der H-G-I-P - Tiere und der H-G-I-I - Tiere nach 3 bis 72 Stunden

In diesem Kapitel werden die pathohistologischen Befunde der H-G-I-P - Tiere mit Dosierungen von 10 mg 5-FUDR/kg KGW und der H-G-I-I - Tiere mit Dosierungen von 15 mg 5-FUDR/kg KGW mit Ausnahme der lymphatischen Gewebe in Darm (Peyersche Plaques), Milz und Lnn. jejunales, erörtert. Bei der Betrachtung der mikromorphologischen Ergebnisse der H-G-I-P - Tiere Nr. 43, 46 u. 51, die bei einer hämorrhagischen Gastroenteritis, sich in einem irreparablen Schockzustand befinden, kommt man zu folgenden Befunden: im Magen beobachtet man deutliche Oberflächenepithelerosionen, hämorrhagische Areale in der Propria, M-P-S - Infiltrationen und Granulozyteninfiltrationen neben hyperämischen Subserosen und mannigfaltige Fibrinauflagerungen auf der Tunica serosa. Im Duodenum treten deutliche Oberflächenepithelverluste, Zottennekrosen, Zottenatrophien, hämorrhagische Areale in der Propria sowie M-P-S - und Granulozyteninfiltrationen, Nekrobiose der Muskelzellen der Tunica muscularis, Ödematisierung der Tunica submucosa und Hyperämien in der Lamina subserosa auf. Auch im Jejunum werden Oberflächenepithelverluste, Hämorrhagien in der Propria, Verluste der Tunica serosa und zahlreiche seröse Fibrinauflagerungen beobachtet. Im Ileum treten Zottenhämorrhagien und zahlreiche Granulozyteninfiltrationen auf. Das Colon fällt durch Hyperämien in der Propria und eine Vielzahl an Granulozyten in Propria

und Submucosa auf. Die Leber zeigt erweiterte Sinuskapillaren und eine gesteigerte Granulozytenmigration. Im Pankreas treten verbreiterte Interstitiumstraßen und hyperämisierte Langerhanssche Inseln auf. Demgegenüber stehen die mikromorphologischen Befunde der H-G-I-I - Tiere Nr. 142 und 273, die mit 15 mg FUDR/kg KGW mittels Perfusormaten infundiert wurden. Sie zeigen lediglich in einigen Lobuli des Pankreas vereinzelt Bezirke mit akuten autodigestiven Nekrosen (Karyorhexis, Karyolysis) auf. Es kann also festgestellt werden, daß die Organe der H-G-I-P - Tiere trotz niederer 5-FUDR-Dosierung massive Organschädigungen davontragen, während die Organe der Infusionsgruppe unversehrt bleiben.

Daher kommt man für die Methode der Infusion zu der Schlußfolgerung: Die Unversehrtheit der infundierten Organe, die man nach 7 Tagen nachweist, gilt auch für den Zeitraum kurz nach Einwirken einer Operations- und Zytostatikanoxe denn die Tiere würden sonst genauso wie in der H-G-I-P-Gruppe schon nach kurzer Zeit p.o. an den massiven Darmmucosenschädigungen und ihren Auswirkungen sterben.

Die Dosierung von 10 mg FUDR/kg KGW bei der H-G-I-P entspricht der Höchstdosis in dieser Versuchsreihe, denn alle 3 Tiere (Nr. 43, 46, 51) müssen wegen o.g. Gründe euthanasiert werden. Die beiden 15 mg 5-FUDR/kg KGW H-G-I-I - Tiere müssen als Ausnahme gewertet werden: Das Tier Nr. 273 befindet sich 3 Tage p.inf. in ausgezeichnetem Allgemeinzustand und wird nur zum Erhalt eines 72 h Histologie Befundes vorzeitig euthanasiert. Bei dem Tier Nr. 142 kommt es i.o. zu stärkeren Blutungen, die auf operationstechnische

Schwierigkeiten zurückzuführen sind. Diese führen zu einer labordiagnostisch verifizierbaren Verbrauchs-koagulopathie.

5.2.3.4. Vergleich der lymphatischen Gewebe (Darm, Peyersche Plaques, Milz und Lnn. jejunaes) der H-G-I-P - Tiere und der H-G-I-I - Tiere

Wie unter Punkt 5.2.2.2. und 5.2.3.3. bereits angedeutet, muß die Beurteilung des untersuchten lymphatischen Gewebes gesondert berücksichtigt werden. Aus pathohistologischer Sicht ergeben sich deutliche Veränderungen an den Geweben von Darm, Peyerschen Plaques, Milz und Lnn. jejunaes wie aus der Tabelle 8 zu entnehmen ist.

Betrachtet man die Tabelle unter dem Aspekt der Überlebenszeit von 7 Tagen und kleiner als 7 Tage jeweils in Abhängigkeit von der 5-FUDR Dosierung, so kann man folgendes feststellen: Bei der H-G-I-P haben die Tiere eine Überlebenszeit von 7 Tagen nur mit einer im Vergleich zu den H-G-I-I - Tieren geringen Dosierung (3 - 7 mg FUDR/kg KGW) erreicht (s. Tabelle 5 A + B). Bei dieser relativ niedriger Dosis treten nur vereinzelt Veränderungen im untersuchten lymphatischen Gewebe auf. Mit einer geringeren Überlebenszeit als 7 Tage treten in allen lymphatischen Organen, völlig unabhängig von der Dosierung (zwischen 3 mg und 10 mg 5-FUDR/kg KGW) pathohistologische Veränderungen auf. Demgegenüber stehen die Ergebnisse bei den H-G-I-I - Tieren. Hier zeigt sich, daß bei einer Überlebenszeit von 7 Tagen Veränderungen erst ab einer Dosierung von 15 mg FUDR/kg KGW auftreten. Die Dosierungen von 5 mg FUDR/kg KGW und 10 mg FUDR/kg KGW hinterlassen keine pathohistologischen Schädigungen mehr (s. Tabelle 8). Nur 1 Tier wird nach kurzer Zeit p.inf.

eingeschläfert. Dort werden Veränderungen in drei lymphatischen Organen nachgewiesen. Ergebnisse über Veränderungen nach kurzer Überlebenszeit mit geringerer Dosierung als 10 mg 5-FUDR/kg KGW liegen nicht vor.

Faßt man diese Befunde zusammen, kann man daraus schließen, daß das lymphatische Gewebe sich in einem Zeitraum von 7 Tagen weitgehend regenerieren kann (9).

Bei der Betrachtung der lymphatischen Gewebe der H-G-I-I - Tiere fällt auf, daß durchweg nach 7 Tagen ab einer Dosierung von 15 mg 5-FUDR/kg KGW bei 7 Tieren die Peyerschen Plaques des Ileums degenerative Veränderungen aufweisen. Weniger empfindlich auf das 5-FUDR reagieren die Lnn. jejunaes. Dort zeigen 3 Tiere von 7 nekrotische Schädigungen (42,9 %). Nur bei 1 Tier (14,3 %) beobachtet man die Lymphfollikelirritationen in der Milz. Diese prozentual geringen Lymphfollikelschädigungen lassen sich nicht auf eine geringe Gewebeeempfindlichkeit gegenüber dem 5-FUDR zurückführen, sondern auf die Technik der Katheterplatzierung. Die Milz wird nur über den Seitenast der A. gastroepiploica sinistra mit 5-FUDR infundiert. Das eigentliche nutritive Gefäß, die A. lienalis, wird von der Infusion ausgeklammert, denn über die A. coeliaca wird der Katheter superselektiv in die A. hepatica plaziert.

Vergleicht man bei der H-G-I-I die pathohistologischen Ergebnisse der Gastrointestinalorgane mit denen der lymphatischen Geweben, so läßt sich feststellen, daß Zellschädigungen (Karyorhexis) ab einer Dosierung von 15 mg 5-FUDR/kg KGW an den untersuchten lymphati-

schen Geweben noch nach 7 Tagen nachweisbar sind, während im Gastrointestinaltrakt (Magen, Duodenum, Jejunum, Ileum und Colon) und seinen Anhangdrüsen (Leber und Pankreas) nach einer Woche keine pathohistologischen Zellschädigungen mehr nachzuweisen sind.

Damit steht fest, daß das lymphatische Gewebe auf die zytotoxische Wirkung des 5-FUDR empfindlicher reagiert, als die übrigen untersuchten Gewebe.

Ziel weiterer Untersuchungen soll es sein, die Empfindlichkeit des lymphatischen Gewebes gegenüber höheren 5-FUDR Dosierungen (> 15 mg) bei der H-G-I-I mit selektiver Katheterplatzierung (s.K.) im Hinblick auf die therapeutische Anwendungsmöglichkeit in der Humanonkologie zu erforschen.

5.2.4. Die additive Noxenauswirkung der methodebedingten Hypoxie und des Zytostatikums 5-FUDR

Bei der vergleichenden Betrachtung der mikromorphologischen Befunde kommt man zu dem Schluß, daß bei der H-G-I-P die massiven irreversiblen und reversiblen Gewebsschädigungen auf zwei Noxen zurückzuführen sind. Die eine ist die methodebedingte Hypoxie, wie auch schon Wissler (84) feststellt. Die andere ist die zytotoxische Wirkung des 5-FUDR. Sie verstärken sich in additiver Form.

Die Infusionsmethode ist also der Perfusionsmethode vorzuziehen, weil bei ihr die temporäre Hypoxie entfällt. Dies wird auch durch die Untersuchungen der serologischen Parameter, die von Schütz (72)

und Haberstroh (38) durchgeführt werden, bestätigt. Schütz kommt bei der H-G-I-P mit e.k.K. zu dem Ergebnis, daß die auffälligsten Veränderungen im Bereich der Leberenzyme (GOT, GPT) liegen. Dort gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Werten der Perfusion ohne und mit 5-FUDR Zugabe. Die Leberenzymwerte liegen bei der Perfusion mit 1 mg 5-FUDR/kg KGW deutlich höher als die Werte ohne 5-FUDR Zugabe.

Haberstroh (38), der die serologischen Parameter der H-G-I-I - Tiere untersucht, stellt fest: die Leberenzymwerte GOT und GPT zeigen Erhöhungen bei einer 5-FUDR Infusion ab 10 mg 5-FUDR/kg KGW nach 12 und nach 72 h. Die Meßwerte liegen im oberen physiologischen Bereich. Nach 7 Tagen liegen alle Werte wieder im Normalbereich, was auch durch die pathohistologischen Untersuchungen bestätigt werden kann. Bei der H-G-I-P Methode von Schütz (72) zeigen die Kontrolltiere ohne Zytostatikumzugabe eine stärkere Transaminasenerhöhung als die H-G-I-P - Tiere von Haberstroh (38), die mit 10 mg 5-FUDR/kg KGW infundiert werden (s. Tabelle 9).

Tabelle 9:

	Schütz (72) H-G-I-P		Haberstroh (38) H-G-I-I	
	Kontroll- tiere ohne 5-FUDR	1 mg 5-FUDR/ kg KGW	Bolusinf. mit 10 mg 5-FUDR/kg KGW	Perfusomat mit 10 mg 5-FUDR/kg KGW
GOT	394	1068	73 μ /l	88 μ /l
GPT	66	136	38 μ /l	50 μ /l
Lipase	429	626	63 μ /l	152 μ /l

Aus der Tabelle Nr. 9 ist zu ersehen, daß der Organismus bei der H-G-I-P - Methode wesentlich höheren Belastungen ausgesetzt ist, als bei der Infusionsmethode mittels selektiver Katheterplazierung.

5.2.5. Vergleich der digitalen Bolusinfusion mit der kontinuierlichen Infusion Perfusomat bezüglich der pathohistologischen Veränderungen der infundierten Organe

Aus pathohistologischer Sicht sind keine Unterschiede zwischen der Bolusinfusion und der Infusion mittels Perfusomat zu verzeichnen. Die Infusion per bolum ist der Infusion mittels Perfusomat vorzuziehen, weil sich die Operationsdauer um 60 Minuten verkürzt. Damit sinkt gleichzeitig das Operationsrisiko und die Operationsbelastung. Im Hinblick auf die Anwendung beim Menschen kann dieser Punkt bei Risikopatienten entscheidende Bedeutung erlangen.

5.2.6. Beurteilung der präoperativen diätetischen Maßnahmen

Wie auch schon die Vorversuche von Wissler (84) und Schütz (72) zeigen, kommt den präoperativen Futterumstellungsmaßnahmen an den Versuchstieren entscheidende Bedeutung zu. Bei der Kanülierung der H-G-I-P - Tiere kommt es zur temporären Hypoxie des Darmkonvolutes. Erhalten die Schweine keine ballastfreie Sonderkost und wird die Darmflora nicht durch die Verabreichung von nicht resorbierbarer Paromycinbase (Humatin^R) reduziert, kommt es zur Aufgasung der Därme, Darmwand-schädigung und anschließender Resorption von Endotoxinen.

Auf eine medikamentelle Darmentleerung der H-G-I-I - Tiere kann wegen der geringen operativen Belastung der Schweine verzichtet werden. Denn es kommt bei der Infusionsmethode weder zu einer temporären Hypoxie während der Kanülierung - hier intraarterielle Katheterplatzierung - noch zu aufwendigen, die Tiere belastenden Eingriffen im Abdomen. Gerade im Hinblick auf die Anwendung der Katheterplatzierungsmethode beim Menschen zeigt die H-G-I-I - Methode entscheidende Vorteile gegenüber der H-G-I-P - Methode.

VI. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollen 2 unterschiedliche Methoden, die Hepato-Gastro-Intestinale-Perfusion mit extrakorporalem Kreislauf und die Hepato-Gastro-Intestinale-Infusion mittels selektiver Katheterplatzierung, zur Therapie von Tumoren und deren Metastasen im Hepato-Gastro-Intestinal-Trakt am Schweinemodell in ihren pathologisch-anatomischen und pathohistologischen Auswirkungen auf die per- bzw. infundierten Organe verglichen werden.

Es werden insgesamt 37 Läufer Schweine per- bzw. infundiert, 12 Tiere in der H-G-I-P-Gruppe und 25 Tiere in der H-G-I-I-Gruppe. 5 Tiere, die weder per- bzw. infundiert werden, dienen als Kontrollgruppe.

Bei allen Tieren werden bei Versuchsende - spätestens am 7. Tag - p.op.-Gewebeproben der per- bzw. infundierten Organe zur Befundung entnommen.

In der H-G-I-P-Gruppe überleben 41,7 % der Tiere, in der H-G-I-I-Gruppe dagegen 88 % 7 Tage lang.

In der H-G-I-P-Gruppe werden histologisch auffällige Organbefunde ab einer Dosierung von 3 mg 5-FUDR/kg KGW beobachtet. Bei der H-G-I-I-Gruppe treten mit Ausnahme des lymphatischen Gewebes bei einer Höchstdosierung von 15 mg 5-FUDR/kg KGW keine pathohistologischen Veränderungen auf.

3 Tiere werden in der H-G-I-P-Gruppe bei einer Höchstdosierung von 10 mg 5-FUDR/kg KGW, die der Letaldosierung entspricht, mit einer hämorrhagischen Gastro-

enteritis im irreversiblen Schockzustand eingeschläfert.

In der H-G-I-I-Gruppe überleben bis auf ein Tier alle mit 15 mg 5-FUDR/kg KGW infundierten Versuchstiere (Maximaldosierung).

Bei den H-G-I-I - Tieren werden erst ab der Höchstdosierung von 15 mg FUDR/kg KGW nur in den lymphatischen Geweben geringgradige Zellirritationen nach 7 Tagen festgestellt. Diese sind auf die zytotoxische Wirkung des 5-FUDR in höherer Dosierung und auf die höhere Empfindlichkeit dieses Gewebes zurückzuführen.

Die wesentlich massiveren Schädigungen bei der H-G-I-P - mit e.k.K. lassen sich mit der additiven Noxenwirkung der perfusionsbedingten Hypoxie und der zytotoxischen 5-FUDR Wirkung erklären.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die H-G-I-I - Methode sowohl in operationstechnischer, gewebeschonender als auch in 5-FUDR tolerierender, therapeutischer Hinsicht der H-G-I-P - Methode weit überlegen ist.

VII. SUMMARY

COMPARATIVE STUDY OF MICROMORPHOLOGY: HEPATO-GASTRO-
INTESTINAL PERFUSION USING A CYTOSTATIC AGENT (5-FUDR)
IN THE ISOLATED EXTRACORPOREAL CIRCUIT VERSUS HEPATO-
GASTRO-INTESTINAL CYTOSTATIC INFUSION WITH SELECTED
ARTERIAL CATHETERIZATION IN PIG

1. Methods

Two different techniques, a selected perfusion of
isolated viscera, Hepato-Gastro-Intestinal Perfusion,
versus Hepato-Gastro-Intestinal Infusion with selected
arterial catheterization have been comparatively in-
vestigated.

The purpose of the present study was to evaluate
macro- and micromorphological effects on per- respectively
infused tissues in pigs concerning a therapy model of
hepato-gastro-intestinal carcinomas and their metastases.

37 pigs (DL x PI) were treated, 12 pigs (H-G-I-P) in
group 1, 25 pigs (H-G-I-I) in group 2. 5 untreated pigs
in group 3 served as control.

The animals have been euthanized 7 days post perfusionem
or infusionem and tissue specimen taken of the per-
respectively infused organs.

2. Results

In group 1 (H-G-I-P) 41,7 % of the pigs survived for 7
days, in group 2 the survival rate was 88 %.

From a dose of 3 mg 5-FUDR/kg bodyweight onwards
histopathological alterations of tissues were noticed

in group 1. In group 2 no pathohistological alterations were found using the maximal dose of 15 mg 5-FUDR/kg bodyweight except the lymphatic tissues.

In group 1 (H-G-I-P) 3 pigs were euthanized after a treatment with 10 mg 5-FUDR/kg bodyweight, which represents the equivalent of the letal dose, showing hemorrhage gastroenteritis and irreversible shock.

In group 2 (H-G-I-I) all pigs except one survived by a maximal infusion dose of 15 mg 5-FUDR/kg bodyweight. In this group minimal cell irritations of the lymphatic tissues were observed only by the maximal dosage of 15 mg 5-FUDR/kg bodyweight after 7 days survival. The irritations could be related on the cytotoxic effects of 5-FUDR used in higher dosage and on the greater sensitivity of these tissues.

The incidently higher damages by the extracorporal hepato-gastro-intestinal perfusion could result from the additive injuring impact of the perfusion induced hypoxia and the cytotoxic effect of the 5-FUDR.

The presented results indicate, that the method of the hepato-gastro-intestinal infusion is superior to the hepato-gastro-intestinal perfusion both in surgical, tissue protectioning aspects and in 5-FUDR tolerating regards.

VIII. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
AP	Alkalische Phosphatase
a.p.	ante perfusionem
a.u.v.	arteriell und venöse
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CEA	Carcino-Embryonal-Antigen
CT	Computertumogramm
d	Tag(e)
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonucleinsäure
E.v.G.	Elastica van Gieson
El.w.G.	Elastica Ladewig
5-FU	5-Fluoruracil
5-FUDR	5-Fluordeoxyuridin
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
γ-GT	γ-Glutamyl-Transferase
HE	Hämalaun
H-G-I-I	Hepato-Gastro-Intestinale- <u>Infusion</u>
mittels s.K.	mittels selektiver Katheterplazierung
H-G-I-P	Hepato-Gastro-Intestinale- <u>Perfusion</u>
mit e.k.K.	mit extrakorporalem Kreislauf
h	Stunde(n)
i.o.	intra operationem
i.m.	intramusculär
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
min	Minute(n)
M-P-S	Monozytäres-Phagozyten-System
o.b.B.	ohne besonderen Befund

o.g.	oben genannten
OP-Beginn	Operationsbeginn
OP-Ende	Operationsende
p.inf.	post infusionem
p.o.	post operationem
p.p.	post perfusionem
P-Beginn	Perfusionsbeginn
P-Ende	Perfusionsende
RNA	Ribonucleinsäure
Tab.	Tabelle
UMP	Uridinmonophosphat
UTP	Uridintriphosphat
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ackermann, N.B., W.M. Lien, E. S. Kondi and N.A. Silverman: The blood supply of experimental liver metastases. I
The distribution of hepatic arterial and portal vein blood to "small" and "large" tumors.
Surgery 66: 1067-1074, 1969
2. Adson, M.A. and J.A. van Heerden: Major hepatic resections for metastatic colorectal cancer.
Ann. Surg. 191: 576-583, 1980
3. Aigner, K. H. Walther, J.C. Tonn, M. Krahl, A. Wenzl, G. Merker und K. Schwemmle: Die isolierte Leberperfusion mit 5-Fluorouracil (5-FU) beim Menschen.
Chirurgie 53: 571, 1982
4. Aigner, K.R., H. Walter, J. Tonn, A. Wenzl, R. Hechtel, G. Merker und K. Schwemmle: First experimental and clinical results of isolated liver perfusion with cytotoxics in metastases from colorectal primary.
Cancer Res. 86: 99-102, 1983
5. Aigner, K.R., H. Walther, J.C. Tonn, K.H. Link, P. Schock and K. Schwemmle: Isolated liver perfusion in advanced metastases of colorectal cancers.
Onkologie 7, 13-21, 1984

6. Ansfield, F.J., G. Ramirez, J.L. Skibba, G.T.
Bryan, H.L. Davis and W. Wirtanen:
Intrahepatic arterial infusion with
5-fluorouracil.
Cancer 28, 1147-1151 , 1971
7. Baker, L.H., R.W. Talley and R. Matte: Phase
III comparison of the treatment of ad-
vanced gastrointestinal cancer with bo-
lus weekly 5-FU versus methyl-CCNU plus
weekly 5-FU.
A Southwest Oncology Group Study.
Cancer38, 1-7, 1976
8. Balch, C.M., M.M. Urist, S.J. Soong and M. McGregor:
A prospective Phase-II clinical trial
of continous FUDR regional chemotherapy
for colorectal metastases to the liver
using a totally implantable drug in-
fusion pump.
Ann. Surg. 198, 567-573, 1983
9. Banks, J.W.: Applied Veterinary Histology.
Williams & Wilkins Baltimore, London,
1981
10. Barone, R.M., J.E. Byfield and P.B. Goldfarb: Intra-
arterial chemotherapy using an implanta-
ble infusion pump and liver irradiation
for the treatment of hepatic metastases.
Cancer 50, 850-862, 1982

11. Bartkowski, R., M.R. Berger, J.L. Aguiar, T.H. Hennet, J. Dorsam, G.H. Geelhaar, P. Schlag and C. Herforth: Experiments on the efficacy and toxicity of loco-regional chemotherapy of liver tumors with 5-Fluoro-2-Deoxyuridine (FUDR) and 5-Fluorouracil (5-FU) in an animal model.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 111, 42-46, 1986
12. Bengmark, S. and L. Hafstrom: The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver.
Cancer 23, 198-202, 1969
13. Bengmark, S., A. Nobin, B. Jeppson and K.G. Tranberg: Transient repeated dearterialisation combined with intra-arterial infusion of oncolytic drugs in the treatment of liver tumors.
Cancer Res. 86, 68-74, 1983
14. Bengtsson, G., G. Carlsson, L. Hafstrom and P. Jonsson: Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer.
Am. J. Surg. 141, 586-589, 1981
15. Breedis, C. and G. Young: The blood supply of neoplasms in the liver.
Am. J. Pathol. 30, 969-986, 1954

16. Brückner, R., M. Rothmund and R. Hinterberger: Lokale Infusionstherapie bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome.
Dtsch. med. Wschr. 109, 523-526, 1984
17. Cady, B.: Hepatic arterial patency and complications after catheterization for infusion chemotherapy.
Ann. Surg. 178, 156-159, 1973
18. Chuang, V., S. Wallace, J. Stroehlein, H. Yap and Y. Patt: Hepatic artery infusion chemotherapy gastroduodenal complications.
Am. J. Red. 137, 347-350, 1981
19. Cohen, A.M., S.D. Kaufman, W.C. Wood and A.J. Greenfield: Regional hepatic chemotherapy using an implantable drug infusion pump.
Am. J. Surg. 145, 529-533, 1983
20. Dahme, E. und E. Weiss: Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere.
3. Auflage
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1983
21. Duschinsky, R., E. Pleve, J. Malbica and C. Heidelberg: Synthesis of 5-fluoruracil nucleosides.
Abstr. Am. Chem. Soc. Meeting, Sept. 8-13, pp. 19-20, 1957

22. El Domeiri, A.A., A.G. Huvos, H.S. Goldsmith and F.W. Foote: Primary malignant tumors of the liver.
Cancer 27, 7, 1971
23. Ensminger, W.D., Y. Niederhuber, S. Dakhil, Y. Thrall and R. Wheeler: A totally implantable drug delivery system for hepatic arterial chemotherapy.
Cancer Treat. Rep. 65, 393-400, 1981
24. Ensminger, W.D., J. Niederhuber, J. Gyves, J. Thrall, E. Cozzi and K. Doan: Effective control liver metastases from colon cancer with an implanted system for hepatic arterial chemotherapy.
Proc. Amer. Soc. clin. Oncol. 23, 94
1982
25. Ensminger, W.D., A. Roskowsky, V. Raso, D.C. Levin and M. Glode: A clinical-pharmacological evaluation of hepatic arterial infusions of 5-fluoro-2'deoxyuridine and 5-fluorouracil.
Cancer Res. 38, 3784-3792, 1978
26. Erhardt, W., M. Hebestedt, H. Rechl, V. Riedl, J. Bachmeier, W. Bollwahn, H. Schebitz und G. Blümel: Kurz- und Einleitungsnarkose beim Schwein mit Azaperan (R1929) i.m. und Etomidat (R16659, R 16660) i.v..
Tierärztl. Umsch. 7, 463-468, 1983

27. Forth, W., D. Henschler und W. Rummel: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
3. Auflage
Wissenschaftsverlag, S. 565-571, 1980
28. Fortner, J.G., Y.S. Silva, E.B. Cox, R.B. Golbey, H. Gallowitz and B.J. Maclean: Multivariate analysis of a personal series of 247 patients with liver metastases from colorectal cancer: II. Treatment by intrahepatic chemotherapy.
Ann. Surg. 199, 317-324, 1984
29. Fortner, J.G., K.K. Dong and B.J. McLean: Major hepatic resection for neoplasia: personal experience in 108 patients.
Ann. Surg. 188, 363-371, 1978
30. Foster, J.H. and M.M. Berman: Solid liver tumors.
In Ebert P.A. Ed.
Major Problems in Clinical Surgery,
Vol. 22,
Saunders Philadelphia, pp. 209-213,
1977
31. Geisel, O.: Anleitung zur Sektion von Haussäugetieren und zur Anfertigung von Sektionsprotokollen.
Inst. f. Tierpathologie der Universität München, 1976

32. Ghussen, F., K. Nagel and W. Isselhard: Isolated liver perfusion in dogs.
Cancer Res. 86, 93-98, 1983
33. Gluck, W.L., E.O. Akwari, F. Kelvin and J.B. Goodwin: A reversible enteropathy complicating continuous hepatic artery infusion chemotherapy with 5-Fluoro-2-Deoxyuridine.
Cancer 56, 2424-2427, 1985
34. Goodman-Gilman, A., L.S. Goodman and A. Gilman:
The pharmacological basis of therapeutics.
MacMillan Publishing Co., Inc. 6. Auflage, New York, 1980
35. Gyves, J.: Pharmacology of intraperitoneal infusion 5-Fluorouracil and Mitomycin-C.
Seminars in Oncology, 12, 29-32, 1985
36. Habers, E., N. Chaudhuri and C. Heidelberger: Fluorinated pyrimidines.
J. biol. Chem. 234, 1255-1262, 1950
37. Habers, E.: Nucleinsäuren.
Biochemie und Funktionen.
Band 1, 2. Auflage, Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 2450, 1975

38. Haberstroh, J.: Die hepato-gastrointestinale Infusion mittels intraarterieller selektive Katheterplatzierung beim Schwein. Hämatologische und serologische Untersuchungen.
Vet. med. Diss., 1987
39. Hanjo, J. and H. Matsumura: Vascular distribution of hepatic tumors: an experimental study.
Rev. Internat. Hepatol. 15, 681-690, 1965
40. Heidelberger, C., N.K. Chandhuri, P. Danneberg, D. Mooren, R. Schnitzer, E. Pleven and J. Schreiner: Fluorinated pyrimidines, a new class of tumor-inhibitory compounds.
Nature 179, 663-666, 1957
41. Heidelberger, C., L. Griesbach, B.J. Montag, O. Cruz, D. Mooren, R.J. Schnitzer and G. Grumberg: Studies on fluorinated pyrimidines II. Effect on transplanted tumors.
Cancer Res. 18, 305-317, 1958
42. Holl, E., K.S. Zänker, J. Lange and J.R. Siewert:
On differential affinities of two cancer analogues to their target.
Proc. Future Trends in Chemotherapy,
Bioscience Ediprint Inc., Geneva, Schweiz
(in press)

43. James, A.G.: Cancer prognosis manual.
2nd ed.
American Cancer Society, pp. 55-61, 1978
44. Johnson, L.P. and S.E. Rivkin: The implanted pump in metastatic colorectal cancer of the liver. Risk versus benefit.
Am. J. Surg. 149, 595-598, 1985
45. Kemeny, M.M., H. Battifora, D.W. Blayney, G. Cecchi, D.A. Goldberg, L.A. Leong, K.A. Margolin and J.J. Terz: Sclerosing Cholangitis after Continuous Hepatic Arterial Infusion of FUDR.
Ann. Surg. 2, 176-198, 1985
46. Kemeny, N. J. Daly, P. Oderman and G. Petroni: Hepatic artery pump infusion: toxicity and results in patients with metastatic colorectal carcinoma.
J. Clin. Oncol. 2, 595-600, 1984
47. Kemeny, N., J. Daly, P. Oderman, H. Chun, G. Petroni and N. Geller: Randomized study of intrahepatic vs. systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastasis from colorectal carcinoma.
Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol., 551, 1984

48. Kemeny, M., D.A. Goldberg, S. Browning, G.E. Metter, P.J. Miner and J.J. Terz:
Experience with continous regional
chemotherapy and hepatic resection
as treatment of hepatic metastases
from colorectal primaries. A pro-
spective randomized study.
Cancer 55, 1265-1270, 1985
49. Kempf, M. Olberman and J. Fischer: Improved qua-
lity of live with an implanted pump
for liver perfusion.
Cancer Res. 86, 87-90, 1983
50. Kestens, P.J., J.A. Fairelly and W.V. McDermott:
A technique of isolation and perfusion
of the canine liver.
J. Surg. Res. 1, 58-63, 1961
51. Klopp, C.T., C. Alford, J. Bateman, G.N. Berry
and T. Winship: Fractionated intra-
arterial cancer chemotherapy with
methylhistamine hydrochloride.
Ann. Surg. 123, 811, 1950
52. Klopp, C.T., T.C. Alford, J. Bateman, G.N. Berry
and T. Winship: Fractionating intra-
arterial cancer chemotherapy with
methyl-bisame-HCL.
Ann. Surg. 132, 811-814, 1980

53. Lange, J., M. Strässle, W. Erhardt, J.R. Siewert und G. Blümel: Die isolierte gastro-intestinale Perfusion beim Schwein. Langenbecks Arch. Chir. 366, 71, 1985
54. Lee, N.Y., T. Kenneth, K. Chan, P.A. Harries and J. L. Cohen: Distribution of Adriamycin in Cancer Patients. Cancer 45, 2231-2239, 1980
55. Linder, F.: Tumorhäufigkeit und Erkennungsmaßnahmen. Verh. Dtsch. Krebs Ges. 3, 261-266, Gustav Fischer Verlag, New York, 1984
56. Lokich, J., A. Bothe, N. Fine and J. Perri: Phase I study of protracted venous infusion of 5-fluorouracil. Cancer 48, 2565-2568, 1981
57. Mattson, W., K. Jonsson, C. Hellekant and L. Hallston: Short-term intra arterial Mitomycin C in hepatic metastases. Acta Radiol. Oncol. Vol. 19, 321-325, 1980
58. Moori, W., M. Masuda and T. Miyanaga: Hepatic artery ligations and tumor necrosis in the liver. Surgery 59, 359-364, 1966

59. Nickel, R.: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere.
Von R. Nickel, A. Schummer, E. Seiferle-
Berlin, Hamburg: Verlag Paul Parey, Bd.
3, Kreislaufsystem, Haut und Hautorgane
von A. Schummer.
1. Auflage, 1976
60. Niederhuber, J.E. W. Ensminger, J. Gyves and J.
Thrall: Regional chemotherapy of colo-
rectal cancer metastatic the liver.
Cancer 53, 1336-1343, 1984
61. Oliver, G.C. and P.E. Shorb: The totally implan-
table infusion pump in treatment of
metastatic colorectal cancer.
Dis. Colon Rectum 28, 18-23, 1985
62. Pien, E.H., R.K. Zeman, S.B. Benjamin, K.H. Barth,
M.H. Jaffe, P.L. Choyke, R.L. Clark and
D.M. Paustiter: Iatrogenic sclerosing
cholangitis following hepatic arterial
chemotherapy infusion.
Radiol. Ang. 156, 329-330, 1985
63. Piroth, H.D., H.W. Hoffmanns, Y. Heuser, W. Weise
und L. Grob: Regionale transfemorale
intraarterielle Chemotherapie mittels
selektiver Katheterplatzierung.
Strahlenther. und Onkol. 162, 115-122,
1986
64. Sandersleben, J. von, K. Dämmrich und E. Dahme:
Pathologische Histologie der Haustiere.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New
York, 1981

65. Sears, H.F., D. Herlyn, U. Steplewski und H. Koprowski: Effects of monoclonal antibody immunotherapy on patients with gastrointestinal adenocarcinoma.
J. Biol. Response Mod. 3, 138-150, 1984
66. Sindelar, W.F.: Method of isolation-perfusion of the liver in the pig.
Am. Surg. 50, 557-563, 1984
v
67. Speyer, J.L.: The rational behind intraperitoneal chemotherapy in gastrointestinal malignancies.
Seminars in Oncology 12, 23-28, 1985
68. Scheunert, A. und A. Trautmann: Veterinär Physiologie.
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, S. 7-9, 1976
69. Schlag, P. und P. Hohenberger: Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome.
Münch. Med. Wschr. 128, 301-304, 1986
70. Schock, D. und R. Eisele: Chirurgische Aspekte des kolorektalen Karzinoms.
Z. Allg. Med. 61, 944-947, 1985
71. Schulz, A. und C. Kracht: First histologic findings in metastases of colorectal carcinoma following isolated liver perfusion with cystostatics.
Cancer Res. 86, 283-288, 1983

72. Schütz, C.: Die isolierte, gastrointestinale Perfusion am Schwein - Hämatologische und serologische Untersuchungen.
Vet. Med. Diss., München, 1985
73. Schwartz, S.J., L.S. Jones and C.S. McCune: Assessment of Treatment of Intrahepatic Malignancies Using Chemotherapy via an Implantable Pump.
Ann. Surg. 201, 560-567, 1985
74. Stagg, R., M. Friedman, B. Lewis, R. Ignoffo, J. Goodnight, C. Viele and D. Hohn: Current Status of the NCOG Randomized trial of continous intraarterial versus intravenous Floxuridine (FUDR) in patients with colorectal carcinoma metastatic to the liver.
Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. 3
C577, 1984
75. Stone, R.T., A. Jaour, S.E. Wilson and D.M. Rangel: Uptake of 5-Fluorouracil during isolated perfusion of the canine liver.
J. Surg. Oncol. 13, 347-348, 1980
76. Storm, F.K., L.R. Kaiser, J.E. Goodnight, W.H. Harrison, R.S. Elliott, A.S. Gomes and D.L. Morton:Thermotherapy for Melanoma Metastases in Liver.
Cancer 49, 1243-1248, 1982

77. Stünzi, H. und E. Weiss: Allgemeine Pathologie für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin.
7. Aufl., Paul Parey Verlag, Berlin u. Hamburg, 1982
78. van de Velde, C.J.H., U.R. Tjaden and B.J.L. Kothuis: Isolated regional liver perfusion in the treatment of hepatic metastases. In: Liver Metastases. Eds. Van de Velde, C.J.H., Sugarbaker, P.H., 292, Nijhoff, Amsterdam, 1984
79. Weinhart, H.: Die isolierte, gastrointestinale Perfusion am Schwein - operative Durchführung und Monitoring.
Med. Diss., München (in Vorbereitung)
80. Weiss, G.R., M.B. Garnick, R.T. Osteen, G.D. Steele, R.E. Wilson and D. Schade: Long-term hepatic arterial infusion of 5-fluorodeoxyuridine for liver metastases using an implantable infusion pump.
J. Clin. Oncol. 1, 337-344, 1983
81. Wells, J.J., T.T. Nostrant, J.A.P. Wilson and J.W. Gyves: Gastroduodenal Ulcerations in patients receiving selective hepatic artery infusions chemotherapy.
Am. J. Gastroenterol. 80, 425-429, 1985

82. Wenzl, M.: Die isolierte, gastrointestinale Perfusion am Schwein - die technische Durchführung und Messungen des FUDR-Plasma-Spiegels im extrakorporalen Kreislauf.
Med. Diss., München (in Vorbereitung)
83. Wilson, S.M. and M.A. Adson: Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers.
Arch. Surg. 111, 330-334, 1976
84. Wissler, R.: Die isolierte gastrointestinale Perfusion am Schwein - Makro- und mikromorphologische Untersuchungen der perfundierten Organe.
Vet. Med. Diss., München, 1985
85. Wood, C.B., C.R. Gillis and L.H. Blumgart: A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer.
Clin. Oncol. 2, 285-288, 1976
86. Young, C.W., R.R. Ellison, R.D. Sullivan, S.N. Levich, R. Kaufman, E. Miller, J. Woldow, G. Escher, M.C. Li, D.A. Karnofsky and J.H. Burchenal: The clinical evaluation of 5-fluorouracil and 5-fluoro-2'-deoxyuridine in solid tumors in adults. A progress report.
Cancer Chemother. Rep. 6, 17-20, 1969

D A N K S A G U N G

Herrn Prof. Dr. med. G. Blümel, Leiter des Instituts für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München, möchte ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut danken.

Herrn Prof. Dr. med. vet. J. von Sandersleben möchte ich für die jederzeit gewährte wissenschaftliche Beratung und die Übernahme der Arbeit in die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. Wolf Erhardt. Sein großes Engagement bei der Durchführung der Versuche, seine unermüdliche Hilfsbereitschaft, sein jederzeit freundliches Entgegenkommen, seine Anleitung und Korrektur ermöglichten erst das Zustandekommen dieser Arbeit.

Sehr herzlich möchte ich mich bei Frau Dr. med. vet. Karin Geißdorfer für die freundliche wissenschaftliche Unterstützung bei der Auswertung der histologischen Befunde bedanken.

Auch möchte ich mich besonders bei Dr. med. vet. Jörg Haberstroh und Cand. med. Martin Huth, sowie bei Michael Wenzl und Helmut Weinhart für die stets gute und engagierte Zusammenarbeit bei der Durchführung der Versuche bedanken.

Allen Mitarbeitern des Instituts für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München sei

herzlich gedankt für die freundliche Zusammenarbeit, insbesondere Günter Hörl für die große Hilfe bei den praeoperativen Maßnahmen im Tierbereich.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. med. K. Lehner und Herrn Dr. Gmeinwieser für ihre große Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Angiographien danken.

Herrn Dr. J. Lange als Projektleiter danke ich für die Zusammenarbeit bei der Durchführung der Experimente und für die Überlassung des Themas.

Außerdem sei allen Freunden, die mich bei der Erarbeitung der Dissertation unterstützt haben, herzlich gedankt.

LEBENS LAUF

GEBOREN: am 19. September 1954

ELTERN: Herbert Wyrwoll, Oberstudienrat
Gerda Wyrwoll, Hausfrau

SCHULE: 1961 - 1966 Volksschule in Dorsten/
Holsterhausen
1966 - 1975 Gymnasium Petrinum in Dorsten

ABITUR: 19. Juni 1975

WEHRDIENST: 1. Juli 1975 - 30. September 1976

PRAKTISCHES

JAHR: 28. November 1976 - 1. November 1977
Tier- und Pferdekllinik,
Dr. Cronau, Dr. Tilkorn
Bochum - Wattenscheid

STUDIUM: 5. November 1977 - 11. Mai 1984
an der Ludwig-Maximilians-Universität
München

STAATSEXAMEN: 11. Mai 1984

APPROBATION: 20. August 1984

